

Aus dem Institut für Allgemeine und Experimentelle
Pathologie der Bundeswehr in Mainz

und der

II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz

DIE BEDEUTUNG DER DÜNNDARMSAUGBIOPSIE BEI ENTERITIS
REGIONALIS CROHN DES TERMINALEN ILEUM UND DES COLON

Eine licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Christian Milewski
aus Köln

Mainz 1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555607_0052

Aus dem Institut für Allgemeine und Experimentelle
Pathologie der Bundeswehr in Mainz

und der

II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz

DIE BEDEUTUNG DER DÜNNDARMSAUGBIOPSIE BEI ENTERITIS
REGIONALIS CROHN DES TERMINALEN ILEUM UND DES COLON

Eine licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Christian Milewski

aus Köln

Mainz 1976

Fachbereichsdekan: Professor Dr.med. R. Wolf

1. Gutachter: Professor Dr.med. H.G. Fassbender

2. Gutachter: Professor Dr.med. J. Knolle



	Seite
1. E I N L E I T U N G	1
1.1. Geschichte	1
1.2. Klinisches Krankheitsbild	2
1.3. Morphologie	3
1.4. Immunologie	5
1.4.1. Allgemeines	5
1.4.2. Spezielles	9
1.5. Problematik	11
 2. M A T E R I A L U N D M E T H O D E	 13
2.1. Patienten	13
2.2. Aufarbeitung der Biopsien	13
2.3. Histologische Beurteilung	14
2.3.1. Lichtoptische Kriterien	14
2.3.2. Elektronenoptische Kriterien	16
 3. E R G E B N I S S E	 17
3.1. Lichtmikroskopie	17
3.2. Elektronenmikroskopie	18
 4. D I S K U S S I O N	 25
 5. A B B I L D U N G E N	 30
 6. Z U S A M M E N F A S S U N G	 55
 7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	 56

1. EINLEITUNG

=====

1.1. Geschichte

Erstmals im Jahre 1932 beschrieben CROHN und Mitarbeiter eine chronische, entzündliche Erkrankung des terminalen Ileum als klinisch und morphologisch eigenes Krankheitsbild. Ein Jahr später stand das neue Krankheitsbild auf dem Deutschen Chirurgenkongreß nach einem Vortrag von FISCHER u. LÜRMANN im Mittelpunkt der Diskussion. In den folgenden Jahren gelang die Differenzierung von anderen entzündlichen Darmerkrankungen nicht nur pathologisch-anatomisch, sondern auch aus klinischer Sicht (HABERER, 1934). Eine frühe, exakte Beschreibung der Histologie kennen wir von BLACKBURN et al. (1939).

Erst in den 60er Jahren etablierten sich überzeugende klinische, radiologische und pathologisch-anatomische Kriterien für die Diagnose der Enteritis regionalis und der differentialdiagnostischen Abgrenzung zur Colitis ulcerosa (LOCKHART-MUMMERY u. MORSON, 1960/1964).

Heute stehen die Immunologie und die Mikromorphologie im Vordergrund aller Untersuchungen zur Ätiologie der Erkrankung. Eine virale Ätiologie wird von SCHNEIERSSON et al. (1962) verneint, PERSSON et al. (1970) konnten weder bakteriologisch noch immunologisch *Yersinia enterocolica* (*Pasteurella X*) nachweisen, obwohl diese Mikroorganismen häufig bei Patienten mit akuter Ileitis vorkommen. Der *Escherichia Coli*-Stamm 014 dagegen scheint für die morphologischen Darmveränderungen und immunologische Reagibilität von Enteritis regionalis-Patienten von Bedeutung zu sein (s. Immunologie).

1.2. Klinisches Krankheitsbild

Aus der Vielzahl der Namen für dieselbe Erkrankung - Ileitis terminalis, Ileitis regionalis, Enteritis regionalis, chronische, vernarbende Enteritis, Ileo-Jejunitis, familiäre Colitis, Ileo-Colitis oder granulomatöse Colitis (LINDNER et al., 1963) sind heute Enteritis regionalis, oder Morbus CROHN üblich.

Als Enteritis regionalis bezeichnet man eine segmentäre, proliferierende, chronische Darmentzündung unbekannter Ätiologie. Häufiger Mitbefall der anorektalen Region und polytopes Auftreten der Enteritis regionalis im gesamten Gastrointestinaltrakt werden beschrieben. Allgemeinsymptome sind kolikartige Schmerzen mit Diarrhoen, Blähungen bei Obstipation und besondere Druckschmerzhaftigkeit des befallenen Darmabschnittes, nicht selten eine Appendicitis acuta simulierend. Ein Malabsorptionssyndrom und eine exsudative Gastroenteropathie werden ebenso beobachtet, wie Fieber und Anorexie bei akutem Krankheitsgeschehen.

Als weitere, weniger häufige Begleitsymptome der Enteritis regionalis gelten Dermatitis ulcerosa, Erythema nodosum, arthralgiforme Schmerzen in Gelenken, Chorioiditis und Iridozyklitis (THAYER, 1970). Zudem ist eine ausgesprochen hohe Rezidivrate bei 2/3 aller Erkrankten innerhalb von 10 Jahren nach chirurgischer Intervention auffällig (LENNART-JONES, 1967).

Bei gleicher Geschlechtsverteilung befällt die Enteritis regionalis vorwiegend Patienten zwischen 20 und 30 Jahren. Gehäuftes familiäres Auftreten gilt als gesichert (SHERLOCK et al., 1963) und ist bei gleicher Umweltdisposition der Verwandten stärker (ALMY u. SHERLOCK, 1966, HAMMER et al., 1968). Juden sollen häufiger erkranken (MONK et al., 1969), während amerikanische Neger praktisch verschont bleiben (RAPPAPORT et al., 1951).

1.3. Morphologie

M a k r o s k o p i s c h imponieren am resezierten Darmpräparat:

1. Als Ausdruck des akuten oder subakuten Stadiums findet man eine hyperämische, ödematös aufgetriebene Darmwand.
2. Ulcerationen der Schleimhaut, deren Größe von stecknadelkopfgroßen aphtoiden, bis zu kleinen, weißbasigen Ulcera variiert. Diese sind röntgenologisch meist unauffällig, gelegentlich werden sie bei der endoskopischen Untersuchung erkannt.
3. Im weiteren Verlauf der Enteritis regionalis bilden sich tiefe, längs und quer verlaufende Fissuren, die annähernd intakte Schleimhaut einschließen. Durch ein submuköses Ödem werden diese "Schleimhautinseln" vorgewölbt, es entsteht das für die Enteritis regionalis typische "cobblestone-Relief". Die tiefen Fissuren sind wahrscheinlich Ausgangspunkt der Fistelbildungen. Das entzündliche Geschehen greift auf das mesenteriale Fettgewebe über und zieht regionäre Lymphknoten in Mitleidenschaft.
4. Schließlich kommt es zu multipel oder einzeln auftretenden Strikturen als Ausdruck der Vernarbung mit Motilitätsverlust und Symptomen eines Subileus. Die sogenannte "hose-pipe" Striktur des terminalen Ileum wird als charakteristisches Erscheinungsbild beschrieben (LOCKHART-MUMMERY u. MORSON, 1964).

Wesentlich ist, daß am Resektat immer mehrere oder alle Stadien g l e i c h z e i t i g zu beobachten sind. Ca. 25 % der Patienten mit Befall des Duodenums und 75 % mit Beteiligung des

Colons weisen im Verlauf der Erkrankung anale und perianale Läsionen auf, die als Fissuren, Ulcerationen oder livide ödematöse Hautschwellungen imponieren (BROWN, 1974, KYLE, 1968). Allein diese Veränderungen sind verdächtig auf eine Enteritis regionalis.

1.4. Immunologie

1.4.1. Allgemeines:

Die Träger des spezifischen Immunsystems sind im wesentlichen die Lymphozyten. Diese stellen eine heterogene Zellpopulation dar. Sie lassen sich in ein T-Zellsystem und ein B-Zellsystem unterteilen.

Ausgehend von einer gemeinsamen Stammzelle im Knochenmark besiedeln die lymphoiden Zellen den Thymus und das Äquivalent zur Bursa Fabricii der Vögel. Als Bursa Äquivalent diskutiert man u.a. den Magen-Darm-Trakt. In diesen Organen differenzieren sich die lymphoiden Zellen.

Im Thymus reifen sie zu Thymozyten heran, verlassen zum Teil den Thymus und siedeln sich in der Peripherie, den Lymphknoten oder der Milz an (Nostozytose oder Homing), wo sie dann thymusstämmige Lymphozyten genannt werden. Diese und die Thymozyten repräsentieren die T-Lymphozytenpopulation.

Die T-Lymphozyten sind Träger der zellvermittelten Immunität (Immunität von Spät- oder Tuberkulintyp). Ihre Aufgaben sind:

1. Infektabwehr (Viren, Pilze, Protozoen, Bakterien).
2. Tumorabwehr.
3. Abstoßung von transplantiertem Gewebe, wenn Histokompatibilität-Unverträglichkeit vorliegt.

Wesentlich ist die Fähigkeit der T-Lymphozyten zytotoxisch zu wirken. Nach spezifischem Kontakt mit dem Antigen setzen sie bestimmte Substanzen frei (Lymphotoxine), wodurch sie in der Lage sind, die Zielzellen zu zerstören.

Die aus dem Bursa-Äquivalent kommenden Lymphozyten, an deren Differenzierungsende die Antikörper produzierende Plasmazelle steht, werden als B-Lymphozyten bezeichnet. Plasmazellen produzieren humorale Antikörper gegen verschiedene Antigene, so auch gegen bakterielle Antigene.

Im Sekret exokriner Drüsen, auch der des Magen-Darm-Traktes sind Ig-A Antikörper vorhanden, die von epithelständigen Plasmazellen in den Organen produziert werden. Diese Antikörper unterscheiden sich vom humoralen Ig-A dadurch, daß immer zwei Moleküle zusammengelagert sind, es sind sogenannte Dimere. Das sekretorische Ig-A hat wahrscheinlich einen wesentlichen funktionellen Anteil an dem sogenannten Mukosablock des Darmes, der eine Schutzfunktion gegen das Eindringen von Substanzen des Darmlumens in tiefere Schleimhautschichten darstellt (AUER u. KÜHN, 1974).

B- und T-Lymphozyten lassen sich im Elektronenmikroskop nicht unterscheiden, wohl aber die verschiedenen Entwicklungsstadien eines Lymphozyten.

Aus dem Lymphoblasten entwickelt sich der kleine Lymphozyt. Nach Stimulierung mit einem Antigen nimmt der kleine Lymphozyt an Größe zu und zeigt mehrere vergrößerte Nucleoli im Kern. Schließlich kann der große Lymphozyt sich wieder zu einem kleinen Lymphozyt differenzieren, der nicht mit dem ursprünglichen identisch ist, sondern als "konditionierter" Lymphozyt bezeichnet wird (memory cells). Unter dem Elektronenmikroskop ermöglichen folgende Kriterien eine Unterscheidung:

1. Der Lymphoblast hat einen mehr elektronenlichten Kern mit großem Nucleolus, der oft von einem dichten Chromatinring umgeben ist. Im Zytoplasma fallen zahlreiche Mikrotubuli auf und nur wenig endoplasmatisches Retikulum.
2. Der kleine Lymphozyt hat einen sehr chromatinreichen Kern mit kleinem Nucleolus. Intranucleäre, aus zirkulären Fäserchen oder feinsten Granula aufgebaute Körperchen werden als Pseudo-Nucleoli bezeichnet. Sie enthalten Proteine, aber keine Nucleinsäuren.
3. Der große Lymphozyt hat einen häufig von Golgi-Apparat und Zentrosomen eingedellten Kern mit sehr blassem Nucleolus. Im Zytoplasma sind viele Ribosomen und deutliche lipidhaltige "Gall-Körper". Kanäle des endoplasmatischen Retikulums fehlen fast vollständig.

Von diesen drei Differenzierungsstadien der Lymphozyten unterscheidet sich deutlich der t r a n s f o r m i e r t e Lymphozyt:

In einer Kultur von Blutleukozyten degenerieren in wenigen Tagen die Granulozyten, Monozyten nehmen an der Oberfläche die Gestalt von Histiozyten an und 1 - 3 % der Lymphozyten werden spontan zu großen, sogenannten transformierten Lymphozyten, die sich teilen. Bei Zugabe mitogener Substanzen, wie Phytohämagglutinin (PHA) oder Pokeweed-Mitogen (PWM) werden 70 - 90 % aller Lymphozyten zu transformierten Zellen. In diesen Lymphozyten ist die Synthese von Immunglobulinen der Klassen IgA, IgG und IgM direkt, z.B. durch Immunfluoreszenstechnik, und indirekt, z.B. durch Wirkung der Antikörper des transformierten Lymphozyten auf umgebende Target-Zellen, nachgewiesen.

Im elektronenmikroskopischen Bild hat der transformierte Lymphozyt einen wenig elektronendichten Kern mit mehreren vergrößerten Nucleoli, die Elongationen und Verzweigungen aufzeigen. Sehr charakteristisch sind voluminöse Mitochondrien mit dicht gepackten parallelen Cristae. Im Zytoplasma sind Golgi-Apparat und zahlreiche Ribosomen und Polysomen, an der Zelloberfläche sind kleine und große Invaginationen als Ausdruck einer Pino- und Mikropinozytose deutlich zu erkennen.

1.4.2. Spezielles

Von besonderem Interesse für die Pathogenese der Enteritis regionalis ist das pathologisch-anatomische Substrat der Immunreaktion, das Granulom. Die abgeschwächte, verzögerte Immunreaktion gilt z.B. für den Morbus Boeck als typisch, ähnliche Gewebsreaktionen beobachtet man auch bei Enteritis regionalis. In einer Studie von MITCHELL et al. (1970) war bei 39 von 84 Enteritis regionalis-Patienten der Kveim-Test positiv. Dieser Befund konnte von SILTZBACH et al. (1971) nicht bestätigt werden.

Interessant waren auch die experimentell-pathologischen Versuche von MITCHELL u. REES (1969/70). Lymphknotenhomogenate von Boeck- und Enteritis regionalis-Patienten wurden in die Mäusepfote überimpft und induzierten dort Granulome, wobei 2 von 10 Mäusen auch Granulome im terminalen Ileum aufwiesen. Der Kveim-Test war bei allen Mäusen positiv, die Boeck-Granulome entwickelt hatten. Gegenüber der Kontrolle war der Kveim-Test auch bei der Mäusegruppe signifikant positiv, die Enteritis regionalis-Granulome aufzeigte. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde ein bisher unbekanntes, jedoch übertragbares infektiöses Agens bei Enteritis regionalis vermutet, wobei das Granulom das mesenchymale Äquivalent der verzögerten Immunreaktion gegen dieses Agens darstellt.

Die Vermutung, daß eine verminderte immunologische Reagibilität oder sogar Anergie bei Enteritis regionalis besteht, wurde durch intrakutane Tuberkulininjektionen bestätigt. FLETCHER u. HINTEN (1967) berichten, daß ihre Tests negativ verliefen. Ebenfalls negativ verliefen Hauttests nach Sensibilisierung mit Dinitrochlorbenzen (DNCB) (VERRIER u. JONES, 1969).

THAYER konnte 1969 eine Kreuzreaktion zwischen einem Oberflächen-Antigen des Escherischia Coli-Stamms 0 : 14 und einem Antigen der gesunden Darmschleimhaut nachweisen. Bei allen Enteritis regionalis-Patienten fand sich ein erhöhter Titer gegen dieses Antigen im Serum (PERLMANN, 1973). Während Lymphozyten von Gesunden keine Zytotoxizität gegen Colongewebe aufweisen, zerstören Lymphozyten von Enteritis regionalis-Patienten kultivierte Colonzellen Kranker und Gesunder. Andere Gewebearten wurden nicht zerstört. Nach Colektomie war dieser Befund nicht mehr nachweisbar (PERLMANN, 1973).

Transformation und gesteigerte DNS-Synthese sind Ausdruck erhöhter Aktivität des T-Lymphozyten. Diese Aktivität spiegelt sich auch im Leukozyten-Migrationstest wieder. Leukozyten werden durch einen von den sensibilisierten T-Lymphozyten freigegebenen Faktor in ihrer Migration gehemmt. Eine Leukozyten-Migrationshemmung war bei Enteritis regionalis-Patienten nicht nachweisbar (BENDIXEN, 1967/69, PERLMANN, 1973), hingegen konnte DYKES (1970) eine Makrophagen-Migrationshemmung bei Zugabe von rohen Faecesextrakten als Antigen aufzeigen.

Aus der verminderten Aktivität der T-Lymphozyten bei Enteritis regionalis folgte PERLMANN, daß Auto-Immunprozesse bei der Pathogenese der Enteritis regionalis eine Rolle spielen, da es im Tierexperiment nach selektiver T-Lymphozytenunterdrückung zu Auto-Immunreaktionen kommt. Die immunologische Reaktion ist jedoch abhängig von der Stärke des Antigen-Stimulus. Auf ein unspezifisches Agens, wie Phytohämagglutinin (PHA) war in vitro die Transformation der Lymphozyten Enteritis regionalis-Kranker vermindert, ein stärkerer Reiz durch Pokeweed-Mitogen (PWM) rief eine normale Reaktion hervor (BROWN et al., 1970, SHORTER et al. 1970). McLaurin (1971) beobachtete eine in vitro Reagibilität der Lymphozyten in Abhängigkeit von der Aktivität der Enteritis regionalis.

1.5. Problematik

In den letzten Jahren erlangte die gezielte Gewebsentnahme aus dem Rektum und Sigma klinisch eine Bedeutung für die Diagnose der Enteritis regionalis (ANDERSON u. BOGOCH, 1968) und die differentialdiagnostische Abgrenzung zur Colitis ulcerosa. Unabhängig vom Manifestationsort der Erkrankung, Dünndarm und/oder proximales Colon, ist der histologische Nachweis einer Enteritis regionalis nur bei 20 - 25 % der Patienten möglich (DYER et al., 1970); sind terminales Colon und Rektum befallen, erhöht sich die Trefferquote bis auf 90 % (LOCKHART-MUMMERY u. MORSON, 1964; GRAY et al. 1965; DYER et al. 1970; CRUCIOLI 1972).

In fast 50 % der Fälle befällt die Enteritis regionalis das terminale Ileum. Am zweithäufigsten beobachtet man anorektale Läsionen in Verbindung mit Dünn- oder Dickdarmbefall, ca. 20 % macht der alleinige Colonbefall aus, und schließlich folgen der Befall des oberen Intestinaltraktes sowie extraintestinales Vorkommen.

In zahlreichen Publikationen wird über den Befall des oberen Jejunum und Duodenum berichtet (u.a. PRYSE-DAVIES, 1964; LAW et al., 1969; NELSON, 1969). Wenige Autoren berichten über eine histologische Bestätigung ihrer röntgenologischen Diagnose mittels der Dünndarmsaugbiopsie. HARRER (1970) und HERMOS (1970) publizierten jeweils nur 2 Fälle. Nach MORSON (1972) scheint die proximale Dünndarmbiopsie weniger zur Routinediagnostik einer intestinalen Enteritis regionalis geeignet zu sein, jedoch wurden bisher unseres Wissens keine einschlägigen Untersuchungen dazu veröffentlicht.

Angeregt durch elektronenmikroskopische Befunde (GONZALEZ-LICEA u. YARDLEY, 1966; ALUWIHARE, 1970/71; ALBOT et al., 1970; SIEMERS u. DOBBINS, 1974) experimentell-pathologische (u.a. MITCHELL u. REES, 1970/71; KANE, 1972) und sehr zahlreiche immunologischen Untersuchungen über die Enteritis regionalis, haben wir Dünndarmsaugbiopsien von Patienten mit sicherem Befall des Dünndarms und/oder Dickdarms licht- und elektronenoptisch aufgearbeitet, mit der Fragestellung, inwieweit sich an Hand dieser Biopsien der klinische Verlauf der Enteritis regionalis beurteilen läßt, oder durch die Elektronenmikroskopie neue Diagnosekriterien ergeben.

2. MATERIAL UND METHODE

=====

2.1. Patienten

Zwischen 1973 und 1974 wurde an der II. Medizinischen Klinik der Universität Mainz 18 Patienten mit Enteritis regionalis CROHN, beiderlei Geschlechts und im Alter zwischen 17 und 64 Jahren, durch Blindaspiration mittels der BAUMGÄRTNER-Sonde Schleimhautgewebe aus dem oberen Jejunum entnommen (s. Tab. I).

2.2. Aufarbeitung der Biopsien

Unmittelbar nach der Gewebsentnahme wurde das reiskorn- bis linsengroße Darmwandpräparat in 4 %iger Formalinlösung fixiert und in üblicher Weise über die Paraffineinbettung für die Lichtmikroskopie aufgearbeitet. Von jedem Präparat wurden Serienschnitte angefertigt.

Bei 7 Patienten wurde auch Gewebe für die elektronenmikroskopische Untersuchung entnommen. Im Fixationsmedium wurden die Gewebstücke mit einer Rasierklinge in 1 mm dicke Scheibchen geschnitten. Die Fixation erfolgte in einem phosphatgepufferten Glutar-Formaldehydgemisch (nach KARNOVSKY) pH 7,2 - 7,4 drei Stunden bei Zimmertemperatur und bei 4° C über Nacht. Anschließend wurde das Fixationsmittel mit Phosphatpuffer ausgewaschen, das Gewebe in 1 %iger OsO₄-Lösung drei Stunden nachfixiert, in aufsteigender Alkoholreihe entwässert und in Epoxy-Harz (SPURR, 1969) oder Epon (LUFT, 1961) eingebettet. Semidünnschnitte für die lichtmikroskopische Voruntersuchung wurden mit einem Toluidin-Azur II-Gemisch gefärbt.

Das Material für die Elektronenmikroskopie wurde jeweils auf 3 - 5 Blöckchen verteilt. Von jedem dieser Epoxy-Harzblöckchen wurden so lange Semidünnschnitte angefertigt, bis Gewebsschnitte zur elektronenmikroskopischen Betrachtung geeignet erschienen. Ultradünnschnitte erhielten wir mit dem Diamantmesser auf dem LKB III Ultramikrotom. Die Nachkontrastierung erfolgte mit Uranylacetat (WATSON, 1958) und Bleicitrat (REYNOLDS, 1963). Elektronenoptisch wurden die Präparate unter dem EM 9 S 2 der Firma Carl Zeiss aufgearbeitet.

2.3. Histologische Beurteilung

2.3.1. Lichtoptische Kriterien

Zur lichtmikroskopischen Diagnose der Enteritis regionalis bedienten wir uns der heute international anerkannten histologischen Kriterien von MORSON u. DAWSON (1972):

1. Das s a r k o i d ä h n l i c h e Granulom, das in der Lamina propria, Submukosa oder Serosa des befallenen Darmabschnittes nachweisbar ist. Im wesentlichen ähnelt es der spezifisch entzündlichen Reaktion bei Morbus Boeck, der nicht verkäsenden Tuberkulose und der Beryllium-Vergiftung. Epitheloidzellen, Langhans'sche Riesenzellen, gelegentlich mit Schaumann'schen Körperchen, und das Fehlen einer Nekrose- oder Verkäsungszone charakterisieren dieses Granulom. Der für Tuberkulose typische lymphozytäre Randsaum fehlt oder ist nur geringgradig ausgebildet.

2. Epitheloidansammlungen auch ohne Langhans'sche Riesenzellen.
3. Fissuren, die über die Mukosa hinausreichen, als Ausgangspunkt der später so charakteristischen Fistelbildung. Diese Fissuren werden dann n i c h t als Artefakt gedeutet, wenn die Randsäume Granulationsgewebe aufweisen.
4. Die transmurale entzündliche Infiltration bei intaktem Epithel, wobei fokale Lymphozytenansammlungen meist perivaskulär alle Schichten der Darmwand durchsetzen können, vorwiegend aber in der Submukosa lokalisiert sind. Im Stadium des aktiven Krankheitsprozesses ist bei deutlicher Lymphangiektasie eine ödematöse Aufweitung der Submukosa sichtbar. Im fortgeschrittenen Stadium findet man verstärkt kollagenes Bindegewebe in der Submukosa mit typischer Aussparung der Muscularis mucosae.

Jede andere Form der Entzündung muß als nichtspezifisch für die Enteritis regionalis bezeichnet werden. Dazu sind die diffuse Vermehrung von Lymphozyten, Plasmazellen oder polymorphkernige Leukozyten in allen Schichten der Darmwand zu zählen, ebenso wie Lymphangiektasien, Hyperplasie des Nervengewebes, Ödem und Eosinophilie, wie auch degenerative und entzündliche Gefäßveränderungen. Diese histologischen Befunde werden als Begleiterscheinungen zahlreicher Erkrankungen des Darmes beschrieben.

Als frühe Affektion der Enteritis regionalis gilt die Hyperplasie des lymphatischen Gewebes in der Lamina propria der Darmwand mit obstruktivem Lymphödem und Erweiterung der Submukosa (BLACKBURN et al., 1939; HADFIELD, 1939). Durch Einschmelzen der subepithelialen, hyperplastischen Lymphfollikel kommt es zu Schleimhautläsionen von wenig mehr als Stecknadelkopfgroße, sog. a p h t o i d e n Ulcera, die bei der endo-

oskopischen Untersuchung bereits sichtbar sind (Mc GOVERN et al. 1968). Vermutlich entwickeln sich aus diesen Ulcera die tiefen Fissuren bei der Enteritis regionalis (MORSON u. DAWSON, 1972). Da Granulome nicht selten an der Basis solcher ulcerierenden Lymphfollikel, in der Nähe von Lymphgefäßen oder in den regionären Mesenteriallymphknoten zu finden sind, wird dem lymphatischen Gewebe in der Pathogenese der Enteritis regionalis eine große Bedeutung zugemessen.

2.3.2. Elektronenoptische Kriterien

Elektronenmikroskopische Befunde bei Enteritis regionalis, die über diejenigen bei lichtmikroskopischer Betrachtung hinausgehen, sind noch weitgehend unbekannt. Diskutiert werden zur Zeit

1. Nachweis und Identifizierung von Mikroorganismen in den Fissuren und frei oder phagozytiert in der Darmwand, den Lymphgefäßen und regionären Lymphknoten (ALUWIHARE, 1971; HÜCKER u. MILEWSKI, in Vorbereitung).
2. Immunologisch Reaktionsformen von Lymphozyten (Transformation), von Plasmazellen (sekretorische Immunglobulin-Aktivität), von Makrophagen (phagozytotische und lysosomale Aktivität) und Epitheloidzellen.

3. E R G E B N I S S E =====

3.1. Lichtmikroskopie

Eine Übersicht über das Patientengut, die Lokalisation der manifesten Enteritis regionalis, Art der Diagnose und lichtmikroskopische Beurteilung des Gewebes zeigt Tabelle I.

Bei keinem Patienten konnten wir nach Beurteilung der Dünndarmsaugbiopsie unter dem Lichtmikroskop eine Enteritis regionalis diagnostizieren. In allen Fällen zeigte das Epithel keine auffälligen Veränderungen. Ein subepitheliales mäßiges Ödem wurde zweimal beobachtet, rundzellige Infiltrate sahen wir bei drei Patienten. Bei keinem Patienten war eines der oben angeführten histologischen Kriterien der Enteritis regionalis nachweisbar.

Über die Größe der jeweiligen Biopsien informiert Abbildung 1 a, im Idealfall enthält das entnommene Gewebe Epithel, Krypten im lockeren retikulären Bindegewebe der Lamina propria und Muscularis mucosae (Abb. 1 b, 1 c). Submuköse Gewebeanteile waren bei keiner Biopsie enthalten.

In Tabelle II werden die sieben Patienten aufgeführt, bei denen die histologische Beurteilung der Dünndarmsaugbiopsie sowohl durch die Licht- als auch Elektronenmikroskopie erfolgte.

PATIENT	ALTER SEX	SITZ DER ERKRANKUNG	ANAMNESE- DAUER IN JAHREN	DIAGNOSE- FORM	JEJUNUMBIOPSIE (UNTER DEM LICHTMIKROSKOP)
1 • JN	♂ 22	TERM. ILEUM	5	RÖ	NORMAL
2. • GO.	♀ 51	TERM. ILEUM, COECUM, COLON ASCEND.	14	OP	MÄSSIGES ÖDEM DER LAMINA PROPRIA
3 CA.	♀ 36	TERM. ILEUM, COLON ASCEND., SIGMA	2	OP	NORMAL
4. • DH.	♂ 33	GESAMTES COLON	4	RÖ	ÖDEMATÖS VERDICKTE LAMINA PROPRIA AUSGEPRÄGTES UNSPEZ. RUNDZELLENNINFILTRAT
5. • BR.	♀ 30	TERM. ILEUM	3	RÖ	NORMAL
6 HM.	♂ 35	TERM. ILEUM	10	RÖ	NORMAL
7 • KM	♀ 23	TERM. ILEUM, COLON ASCEND.	5	RÖ OP	NORMAL
8. MS.	♀ 27	TERM. ILEUM, COLON TRANSVERS.	2½	RÖ	UNSPEZ. LEICHTES RUNDZELLENNINFILTRAT
9 PM.	♀ 27	TERM. ILEUM, COECUM	2	RÖ OP	NORMAL
10. BJ.	♀ 21	TERM. ILEUM	1	RÖ	NORMAL
11 BD.	♂ 20	TERM. ILEUM, GESAMTES COLON, SIGMA, REKTUM	1	RÖ RB.	NORMAL
12. RE.	♀ 47	COECUM, GESAMTES COLON, SIGMA	1½	RÖ	NORMAL
13. IT.	♂ 17	COLON DESCEND., REKTUM	1	RÖ	UNSPEZ. LEICHTES RUNDZELLENNINFILTRAT
14. M.N.	♂ 24	COECUM, GESAMTES COLON	½	RÖ	NORMAL
15. W.K.	♂ 35	TERM. ILEUM, SEGMENTÄR: COLON UND SIGMA	5	RÖ RB.	MÄSSIGES UNSPEZ. RUNDZELLENNINFILTRAT
16. PB.	♀ 62	TERM. ILEUM, GESAMTES COLON	2½	OP	NORMAL
17. • WC.	♀ 25	PROXIMALES COLON	2	RÖ	NORMAL
18 • RG.	♀ 52	COLON	5	RÖ	NORMAL

TAB. I GESAMTES BIOPTIERTES PATIENTENGUT MIT E.R. CROHN

• SIEHE TAB. II

PATIENT	ALTER SEX	ANAMNESE- DAUER IN JAHREN	SITZ DER ERKRANKUNG	RÖNTGEN	OP	FISTELN	BIOPSIEN REKTUM	BIOPSIEN JEJUNUM	LABOR	MIKROKOPPIE	RESORPTIONS- TEST	EXTRAEINTESTINALE MANIFESTATION
1 KM.	♀ 23	5	TERM. ILEUM, COLON ASCEND.	+	-	-	UNAUFFÄLLIG	UNAUFFÄLLIG	-	-	VT. B12 VERMINDERT	EPISCLERITIS, ERYTHEMA NODOSUM
2 DH.	♂ 33	4	GESAMTES COLON	+	-	ANAL- FISTEL	CHRON. COLI- TIS	CHRON. INFLTRATE	BSG 45/85 LEICHTE MAKRO- ZYTÄRE ANÄMIE	IMUREK DECORTIN	-	ERYTHEMA NODOSUM, ARTHRALGIFORME SCHMERZ. RE. BEIN
3 J.N.	♂ 22	5	TERM. ILEUM	+	-	-	UNAUFFÄLLIG	UNAUFFÄLLIG	BSG 18/37 γ-GLOBULINE ERHÖHT	IMUREK DECORTIN	VT. B12 STARK VERMINDERT	-
4 BR.	♀ 30	3	TERM. ILEUM	+	-	-	UNAUFFÄLLIG	UNAUFFÄLLIG	-	AZULFONE ERYFER	-	-
5 G.O.	♀ 51	14	TERM. ILEUM, COECUM, COLON ASCEND.	+	RESEKTION VON TEILEN DES TERM. ILEUM U. COL. ASC.	NARBEN- FISTEL	TRANSMEM- BRÄRE INFL- TRATION	UNAUFFÄLLIG	-	IMUREK DECORTIN	VT. B12 UND VT. A VERMINDERT	URTICARIA
6 W.C.	♀ 25	2	PROXIMALES COLON	+	-	-	UNAUFFÄLLIG	UNAUFFÄLLIG	BSG 50/102	-	D - XYLOSE VERMINDERT	-
7 RG.	♀ 52	5	COLON	+	-	DARM- FISTEL	ULCE- RIERENDE PROKTITIS	UNAUFFÄLLIG	-	-	-	REZIDIVIERENDE IRIDOZYKLITIS

TAB.: II FÜR ELEKTROENKIMIKROSKOPIE AUSGEWÄHLTE PATIENTEN

3.2. Elektronenmikroskopie

Epithel:

Als feinfilamentöse, granuläre Schicht bedeckt der sog. fuzzy coat die gesamte freie Zelloberfläche des resorptiv tätigen Darmepithels. Dieser kann enzymatisch durch Mucolyse oder Proteolyse nicht abgebaut werden. Die Dicke dieser Schicht variiert in Abhängigkeit von der metabolischen Aktivität der Enterozyten um $0,5 \mu$. Bei Schädigung, Zerstörung oder physiologischer Desquamation des Epithels ist auch die Integration des "fuzzy coat" gestört.

Eine Desintegration dieser Schicht aufgrund einer Zellschädigung konnten wir in keinem Präparat feststellen (Abb. 2). In vivo scheint der "fuzzy coat" nicht den durch die Fixation bedingten molekularen, feinstrukturellen Aufbau zu haben, sondern als Gel-Diffusionssystem zu fungieren. Er kann als physiologisch-chemische Barriere, die möglicherweise selektiv die Aufnahme molekularer Nahrungssubstanzen kontrolliert, verstanden werden. JONSON (1969) konnte zeigen, daß die enzymatische Aktivität der Disaccharidasen vermutlich im "fuzzy coat" lokalisiert ist.

Durch Ausbildung von 650 - 3000 Mikrovilli auf der freien Oberfläche einer Epithelzelle wird die resorptive Fläche des Darms um den Faktor 24 vergrößert. An der Zottenspitze sind diese Mikrovilli länger, dünner und zahlreicher als an der Basis. Im Inneren der Mikrovilli sind longitudinal angeordnete Mikrofilamente und -tubuli zu erkennen. Nach BRUNSEN und LUFT (1970) reicht das Filamentbündel von der Spitze der Mikrovilli bis in das apikale Zytoplasma, wo sie sich mit einem transversal ausgerichteten diffusen Filamentfaltenwerk, dem "terminal web" verbinden (Abb. 2), der mit den Interzellularhaften in enger Verbindung steht. Außer gelegentlichen Vesikeln sind im "terminal web" keine geformten zytoplasmatischen Strukturen vorhanden.

Insgesamt kann das Filamentwerk als Gerüstsubstanz zur Aufrechterhaltung einer relativ unverformbaren Zelloberfläche verstanden werden. Die äußere Zellmembran einschließlich die der Mikrovilli besteht aus dem bekannten dreilaminären Plasmalemm, der Elementarmembran. Der Interzellularspalt ist etwa 100 - 150 Å breit. Zuweilen zeigt er eine segmentäre Verbreiterung, der keine pathomorphologische Bedeutung zukommt (Abb. 3).

Im Gegensatz zu den normalen Interzellularhaften repräsentieren spezielle apikale Zellkontakte eine Abstrombarriere für Flüssigkeiten aus der Lamina propria ins Darmlumen. An diesen als Zonula occludens bezeichneten Haftstellen verschmelzen benachbarte, äußere Zellmembranen in der ganzen Circumferenz der Zelle. Ein Interzellularspalt ist hier nicht mehr zu sehen. Nach neueren Untersuchungen (KOLDOVSKY, 1969) besitzt die Zonula occludens porenartige Gitterstruktur. Über diese Haftstellen stehen praktisch alle Epithelzellen in direktem Kontakt miteinander.

Der Zonula occludens schließt sich die Zonula adherens an. Hier ist der Interzellularspalt verbreitert (200 Å), jedoch sind die angrenzenden äußeren Zellmembranen deutlich verdünnt (75 Å gegen 90 Å). Die Filamente des "terminal web" strahlen an dieser Stelle in die innere Lamelle der Elementarmembran ein. Distal der Zonula adherens liegt ein Desmosom, die sog. Macula adherens.

Zur Epithelbasis hin folgen nun zahlreiche Desmosomen als Interzellularhaften. Im Gegensatz zu den zirkulären Haftstellen, Zonula occludens und Macula adherens erscheinen diese als plättchenförmige Lötstellen. Insgesamt waren diese Substrukturen des Epithelverbandes bei allen Biopsiepräparaten intakt (Abb. 4).

An der Zonula occludens scheint eine interzelluläre Kommunikation und Information stattzufinden, die das gesamte Epithel zu einer einheitlichen Leistung zur selben Zeit befähigt. Gleichzeitig

ist die Zonula occludens eine Barriere zwischen Interzellular- bzw. Gewebeflüssigkeit und Darminhalt. Eine Passage vom Darmlumen ins Gewebe findet vorwiegend durch die Epithelzelle statt. Hingegen kann es bei einem Lymphödem der Lamina propria zu einem Proteinverlust durch die Zonula occludens hindurch ins Darmlumen kommen. Im übrigen garantieren Zonula occludens, Macula adherens und die Desmosomen die mechanische Stabilität des Epithels gegen Kräfte, welche die Integrität des Zellverbandes stören könnten. Die interdigitierenden Zellmembranen erlauben eine Volumenzunahme der Zelle, ohne daß zusätzlich Membranmaterial synthetisiert werden muß, sie stellen somit Reservefalten dar (Abb. 5). An der Zellbasis erkennen wir die typische Basalmembran von 300 - 500 Å Dicke, aufgebaut aus feinsten Primär- und Mikrofibrillen, die in eine Mucopolysaccharid-Kittsubstanz eingebettet sind (Abb. 6). Eine generelle Verbreiterung oder Auflösung dieser Epithelgrund- und Gleitschicht konnten wir an den vorliegenden Präparaten nicht beobachten.

In der elektronenmikroskopischen Durchsicht sind Lymphozyten zu beobachten, die die Basalmembran penetriert und sich im Epithelverband eingenistet haben (Abb. 7). Meist liegen sie aufgrund des geringeren Penetrationswiderstandes im Interzellularspalt. Ursprung, Schicksal und Bedeutung dieser Zellen, die auch im Zellverband der Epidermis, des Genitaltraktes, der Speicheldrüse der Gallenblase und der Schilddrüse vorkommen, sind noch weitgehend ungeklärt. Eine Größenzunahme und häufiger zu beobachtende Lysosome sprechen in manchen Fällen für den sog. transformierten Lymphozyten (Abb. 8). Spezielle Kontaktstellen, wie z.B. Desmosomen, findet man zwischen Lymphozyt und Epithelzelle nicht. Ein Appositionsspalt von 100 - 200 Å Dicke ist selbst bei tiefer Indentation des Lymphozyten in die Epithelzelle immer zu beobachten. Die Lymphozyten liegen vorwiegend in der Basalregion des Epithels. Eine Migration durch die Zelle in das Darmlumen ist fraglich, jedoch haben in vitro Versuche bei Lymphozyten gezeigt

daß sie durch Ausbildung von Pseudopodien wandern können. Bei der Bewegung bildet sich eine einzelne Pseudopodie am Zellpol, von der weitere kleine Plasmaausstülpungen ausgehen. Eine Aussage darüber, in welche Richtung sich der Lymphozyt im Moment der Fixation fortbewegt, ist dennoch nicht möglich. Bei der Migration von Lymphozyten aus dem Epithelverband in die Lamina propria und umgekehrt wird die Basalmembran zerrissen (Abb. 9).

Eine strukturelle Veränderung der resorptiv tätigen Dünndarm-epithelzelle konnten wir nirgends beobachten. Sowohl die Form, als auch die Gestalt der membranumhüllten Zellorganellen, wie endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat, Mitochondrien, Sekretvesikel und Lysosome waren regelrecht. Ebenso waren an den nicht membranumhüllten Zellorganellen, wie Ribosomen, Fibrillen und Filamenten, Glycogengranula etc. keine Veränderungen im Sinne eines Krankheitsprozesses festzustellen.

Die in den Epithelkrypten liegenden Zellen mit unregelmäßigem Mikrovillibesatz sind sog. undifferenzierte Kryptenzellen, die als Stammzellen der späteren Enterozyten gelten (Abb. 10). Im Gegensatz zur lumennahen Epithelzelle ist hier das intrazelluläre Membransystem, mit Ausnahme der Mitochondrien, besonders in der Zellapex weniger stark ausgebildet. Dagegen fallen zahlreiche, dicht gepackte Ribosomen auf. Der Kern dieser Zellen zeigt häufig fingerförmige Einstülpungen (Abb. 11). Membranumhüllte, elektronendichte Vesikel im apikalen Zytoplasma sprechen für eine sekretorische Funktion der Kryptenepithelzelle (Abb. 10). Darüber hinaus findet man im Epithelverband des Jejunum Becherzellen, Paneth'sche Körnerzellen und endokrine Zellen.

Becherzellen sind aboral vom Duodenum im Verdauungstrakt zu beobachten, distalwärts an Zahl zunehmend, wobei sie bei sonst unregelmäßiger Verteilung gehäuft an der Zottenspitze liegen. Fast

das gesamte Zytoplasma ist von 1 - 3 μ großen, dicht gepackten, membranumhüllten lichten Vesikeln ausgefüllt, die ein Mucopolysaccharid-Protein-Gemisch enthalten. Der Zellkern ist nach basal verdrängt (Abb. 12). Der mero- und apokrin sezernierte Schleim hat eine Schutzfunktion für das Epithel und Schmierfunktion für den Darminhalt (Abb. 13).

Die Paneth'schen Zellen liegen vorwiegend am Fundus der Dünndarmkrypten. Man identifiziert sie an den apikal liegenden, bis 4 μ großen, elektronendichten Granula, die ein Mucopolysaccharid-Glycoproteingemisch enthalten (Abb. 14). Ihre Feinstruktur läßt eine Verdauungsentzymsekretion vermuten, weshalb sie mit der Zymogen-produzierenden exokrinen Pankreaszelle verglichen werden.

Endokrine Epithelzellen werden lichtmikroskopisch in der klassischen Anatomie in 2 Klassen eingeteilt, in argentaaffine oder enterochromaffine und in argyrophile Zellen. Elektronenmikroskopisch unterscheidet FORSSMANN (1969) hingegen 5 Untergruppen. Wir beobachteten in den Dünndarmsaugbiopsien 2 dieser Zelltypen:

Als Äquivalent zur argentaaffinen Zelle die Typ I-Zelle mit unregelmäßig großen, homogen elektronendichten Granula unterhalb des Kernes, in der Basal- und Mittelzone der Krypten liegend. Die Granula enthalten Serotonin. Wahrscheinlich sind diese Zellen auch der Ausgangspunkt für Carcinoid-Tumore (Abb. 15).

Die Typ II-Zelle entsprechen den argyrophilen Zellen, selten haben sie eine freie Oberfläche zum Darmlumen, ihre Granula zeigen unterschiedliche Elektronendichte. Nach Tieruntersuchungen wird in diesen Zellen die Produktion von Sekretin, Cholezystokinin-Pankreozymin oder sogar von einem Glukagon-ähnlichen Hormon vermutet (Abb. 16).

Keine dieser Zellarten zeigte in den uns vorliegenden Dünndarmsaugbiopsien eine zahlenmäßige oder strukturelle Veränderung.

Lamina propria:

In dem lockeren Bindegewebe der Lamina propria finden sich Aggregationen von kollagenen Fasern, unterschiedliche Entzündungszellen, Bindegewebs-, Nerven- und Muskelzellen, sowie Lymph- und Blutgefäße (Abb. 17).

Eine ödematöse Auflockerung des Bindegewebes konnten wir zuweilen im Biopsiematerial beobachten (Abb. 6). Imponierend war die große Zahl von Plasmazellen und Lymphozyten in fast allen Präparaten (Abb. 18, 19). Demgegenüber waren eosinophile, neutrophile Leukozyten und Histozyten nur selten. In den Plasmazellen fiel eine starke Dilatation der Kanälchen des endoplasmatischen Retikulums auf, was für eine lebhaftete Antikörperproduktion spricht (Abb. 20).

Die Lymphozyten zeigten eine unregelmäßig gestaltete Zelloberfläche, ein an Ribosomen und Polysomen reiches Zytoplasma ohne endoplasmatisches Retikulum und nur wenig Zellorganellen. Vorwiegend beobachteten wir die sog. kleinen, also reifen Lymphozyten (Abb. 21), nur vereinzelt transformierte Lymphozyten, wie unter Abb. 8 beschrieben.

Makrophagen als typischer Bestandteil des intestinalen Bindegewebes zeigten unregelmäßige Oberflächengestaltung, zahlreiche Zytoplasmainschlüsse, Lysosomen und Phagolysosomen, prominentes rauhes endoplasmatisches Retikulum und deutlichen Golgi-Apparat. Eine Vermehrung dieser Zellen mit charakteristischem phagozytiertem Zellmaterial beobachteten wir in keinem unserer Präparate.

Die Kapillaren der Lamina propria mit typisch fenestriertem Endothel (Abb. 23) waren ebenso unauffällig wie die Lymphgefäße (Abb. 24). Eine neuromatöse Hyperplasie mit Vermehrung der vegetativen Nervenfasern ist uns ebenfalls nicht aufgefallen (Abb. 24).

4. D I S K U S S I O N

=====

Der diagnostische Wert der peroralen Biopsie des Dünndarmes steht heute bei zahlreichen Darmerkrankungen außer Frage (RUBIN u. DOBBINS, 1965). Mehrere Publikationen über die histologische Auswertung peroraler Biopsien bei Enteritis regionalis-Befall des Dünndarmes sind bisher bekannt (LAW et al., 1964, WILDER u. DAVIES, 1966, KUSAKCIOGLU u. NATON, 1967). Aber nur HERMOS und HARRER konnten über jeweils 2 Fälle aus einem großen Patientengut berichten, bei denen durch Auffinden eines Crohn-Granuloms bei Blindbiopsie die Diagnose Enteritis regionalis gestellt werden konnte. Es muß angenommen werden, daß es sich hierbei um Zufallsbefunde handelt.

Wir haben deshalb nicht vermutet, bei der Aufarbeitung unserer ebenfalls blind entnommenen Saugbiopsien neue Diagnosekriterien aufstellen zu können. Dagegen sollte die Untersuchung klären, ob nicht substrukturelle Veränderungen bei der Enteritis regionalis vorhanden sind, und inwieweit sich diese für die Verlaufsbeobachtung der Erkrankung verwerten lassen, oder sogar die Diagnose ermöglichen.

Extraintestinale Manifestationen an Gelenken, Augen und der Haut sind bekannte Begleitsymptome bei Enteritis regionalis und Colitis ulcerosa. Entzündliche und funktionelle Veränderungen des oberen Gastrointestinaltraktes sind bei beiden Erkrankungen relativ selten. Veränderungen der Zottenstruktur und Resorptionsverminderung des Dünndarms beobachtet man bei dem mehr akuten Verlauf der Colitis ulcerosa (SALEM et al., 1964, KASPER und KÜHN, 1970). Für die Enteritis regionalis des Ileo-Colons gilt dies nicht (MORSON u. DAWSON, 1972). Ein Malabsorptionssyndrom (Vit. B₁₂, D-Xylose, Fett) kann die distale Enteritis regionalis vorwiegend nach langer Erkrankungsdauer begleiten (z.B. sekundäre Amyloidose), wo-

bei der Resorptionsstörung häufig auch als Nebeneffekt einer Langzeitmedikation mit Azathioprine und Azulfidine, oder wegen Verminderung der resorptiven Darmoberfläche nach Resektion zu beobachten ist.

Von unseren Patienten standen 3 unter zytostatischer und Cortison-, einer unter Sulfonamid-Behandlung. Erwartungsgemäß traten Resorptionsstörungen bei den Patienten mit langer Anamnese oder starkem Befall des terminalen Ileums auf. Das Epithel zeigte bei allen Patienten keine feinstrukturellen Veränderungen. Nach GONZALEZ-LICEA u. YARDLEY (1966) induziert auch Cortison keine Veränderungen in der Feinstruktur des Darms.

Ein positiver Gordon-Test ist für die Enteritis regionalis wenig spezifisch, da ein pathologischer Eiweißverlust bei vielen Gastroenteropathien nachweisbar ist.

Aufgrund des segmentären Charakters der Enteritis regionalis liegen zwischen manifest erkrankten Darmabschnitten oft völlig unauffällige Regionen, für die Colitis ulcerosa gilt dies nicht. Das für die Enteritis regionalis typische Granulom ist längst nicht in allen Fällen nachweisbar, insofern sollte man sich bei der histologischen Untersuchung auf die Merkmale von MORSON u. DAWSON stützen (s. Material und Methode). Der Epithelzellverband des Darmes weist mit Ausnahme von Perforationen subepithelialer Lymphfollikel (MORSON, 1970) und Fissuren mit Ulcerationen (BLACKBURN, 1939) bei der Enteritis regionalis keine licht- und elektro-
nenoptische Veränderungen auf (GONZALEZ-LICEA u. YARDLEY, 1966, ALUWIHARE, 1969).

Der "fuzzy coat", der von ITO (1965) als physikalische und chemische Barriere verstanden wird, war in allen unseren Präparaten intakt. Allerdings ist diese Schicht auch bei Erkrankungen mit massiver Epithelschädigung, wie z.B. der Zöliakie, nicht verändert (SHINER, 1962).

Die von uns nur gelegentlich beobachteten verbreiterten epithelialen Interzellularspalten entsprechen den Befunden von ALUWIHARE und GONZALEZ-LICEA, die sie bei einem stärkeren Ödem der Lamina propria beschreiben. Bei der intestinalen Lymphangiektasie (DOBBINS, 1966, KALIMA u. COLLAN, 1970), Zöliakie und beim Bestrahlungsschaden des Dünndarms (BIERTHER, 1972) kommt es zu einem enormen Eiweißverlust ins Darmlumen.

Bis zu 20 % der gesamten Zellpopulation des normalen Darmepithels machen nichtepitheliale Zellen aus, wobei die Lymphozyten überwiegen (ANDREW u. COLLINS, 1946). Über Ursprung, Bedeutung und Schicksal dieser Immunozyten ist noch wenig bekannt. Sie ähneln denen aus lymphatischen Geweben, des Blutes und der Lymphbahnen (MEADER, 1967, GLAWSON et al., 1967, WANATABE et al., 1967, HEBEL u. LIEBICH, 1969, TONER u. FERGUSON, 1971). Eine Migration der Lymphozyten aus der Lamina propria in Epithel oder umgekehrt konnten auch wir beobachten.

Zwischen oder unter Schleimhäuten befinden sich normalerweise Lymphozytenansammlungen, deren Abwehrfunktion gegen körperfremde Substanzen an inneren Oberflächen seit langem bekannt ist. Lymphozyten besitzen die Fähigkeit, spezifisches Gewebe zu erkennen und sich dort, weit entfernt von ihrem Ursprungsort, anzusiedeln (Nostozytose oder Homing). Die Lamina propria des Darmes ist ein solches Ansiedlungsorgan (HALL u. SMITH, 1970). Es ist anzunehmen, daß die intraepithelialen Lymphozyten des Darmes zu dieser typischen Zellpopulation gehören. ANDREW (1965) wies sogar eine Transformation dieser Lymphozyten nach. Insgesamt könnte dieses diffuse lympho-epitheliale Organ als das Äquivalent zur Bursa Fabricii der Vögel verstanden werden (FICHTELIUS, 1968). Die Anwesenheit

von Lymphozyten in normaler Darmschleimhaut ist Ausdruck einer milden, verzögerten Immunantwort auf zahlreiche Nahrungs- und Bakterienantigene. Dennoch waren die bei der Zöliakie vermehrt auftretenden Lymphozyten von unverändert normaler Gestalt (TONI CARR u. WYBURN, 1971).

LENNART-JONES u. MORSON (1969) beschreiben in ihrer lichtmikroskopischen Untersuchung die Hyperplasie des lymphatischen Gewebes als typische Frühveränderung am Darm bei Enteritis regionalis. ALUWIHARE (1971) fand bei seinen Patienten neben allgemeiner Zunahme von Plasmazellen und Lymphozyten 14 % transformierte Lymphozyten, gegenüber 4 % bei Gesunden oder an Colitis ulcerosa Erkrankten. Diese Patienten standen zum Zeitpunkt der Gewebsentnahme unter keiner Arzneimitteltherapie. Obwohl eine Verminderung von Plasmazellen und Lymphozyten bei Cortison-Therapie typisch ist (DONELLAN, 1966), und unsere Patienten fast alle derart behandelt waren, glauben wir eine geringfügige Zunahme der plasmazell- und lymphozytären Infiltration der Lamina propria beobachtet zu haben. Eine Zunahme von transformierten Lymphozyten fiel uns nicht auf, wohl aber das Überwiegen von aktiven Plasmazellen und kleinen Lymphozyten gegenüber polymorphkernigen Leukozyten.

Da wir keine Morphometrie zugrunde legen konnten und eine Abgrenzung zu einer noch physiologischen entzündlichen Infiltration in die Lamina propria schwer fällt, messen wir diesem Befund keine größere Bedeutung bei.

In seinen elektronenoptischen Untersuchungen der Enteritis regionalis betont ALBOT (1970) die Aktivität der Makrophagen. In anderen Arbeiten (ALUWIHARE, 1971, HÜCKER u. MILEWSKI, in Vorbereitung) konnten fäkale Bakterien frei in der Darmwand oder phagozytiert von Leukozyten und Makrophagen nachgewiesen werden. Vermehrt auftretende transformierte Lymphozyten, das Granulom, nachweisbar bei 50 - 70 % aller Erkrankten, sowie die neueren immuno-

logischen Untersuchungsergebnisse (s. Immunologie, DYKES, 1970, MITCHELL u. REES, 1969, 1970, PINEDO u. WATSON, 1971) zeigen einen erfolgversprechenden Weg, die Ätiologie und Pathogenese der Enteritis regionalis zu klären.

In unseren elektronenmikroskopischen Untersuchungen haben wir keine morphologischen Kriterien auffinden können, die wesentlich über diejenigen der Lichtmikroskopie hinausgehen.

Die licht- und elektronenmikroskopische Aufarbeitung von blind entnommener Dünndarmschleimhaut bei manifester Enteritis regionalis des terminalen Ileum und/oder Colon ist unseres Erachtens nicht geeignet für die Verlaufsbeobachtung der Erkrankung. Selbst der Gewebsentnahme unter Sicht räumen wir unter gleichen Voraussetzungen keine größeren diagnostischen Chancen ein.

Zur Bestätigung einer röntgenologischen und klinischen Verdachtsdiagnose der Enteritis regionalis gebührt unseres Erachtens der Rektumbiopsie nach wie vor der entscheidende Stellenwert.

5. ABBILDUNGEN

=====

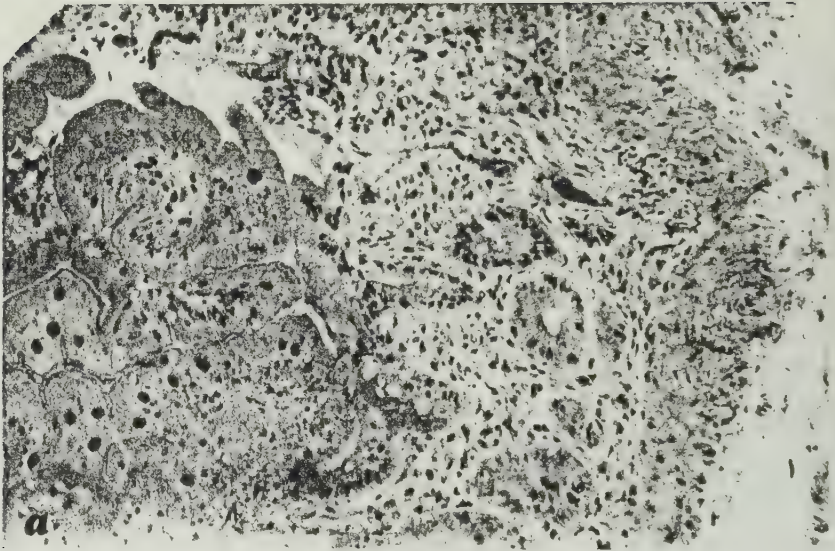
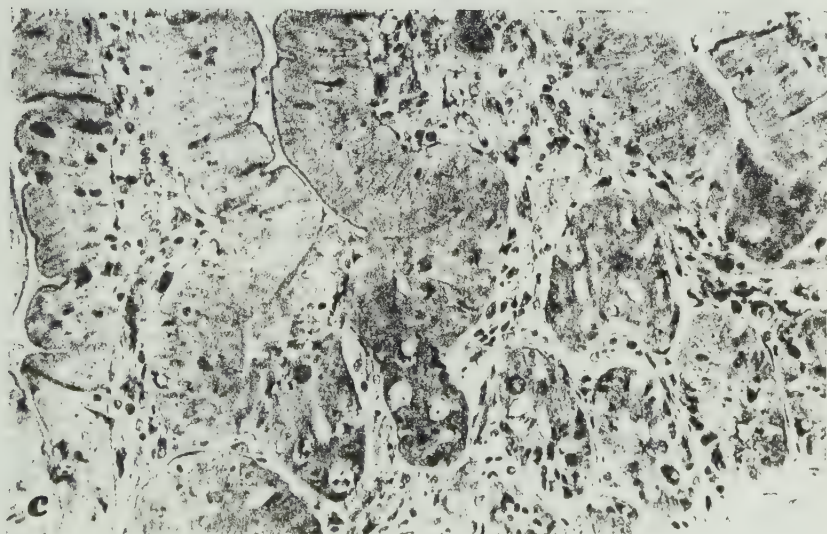
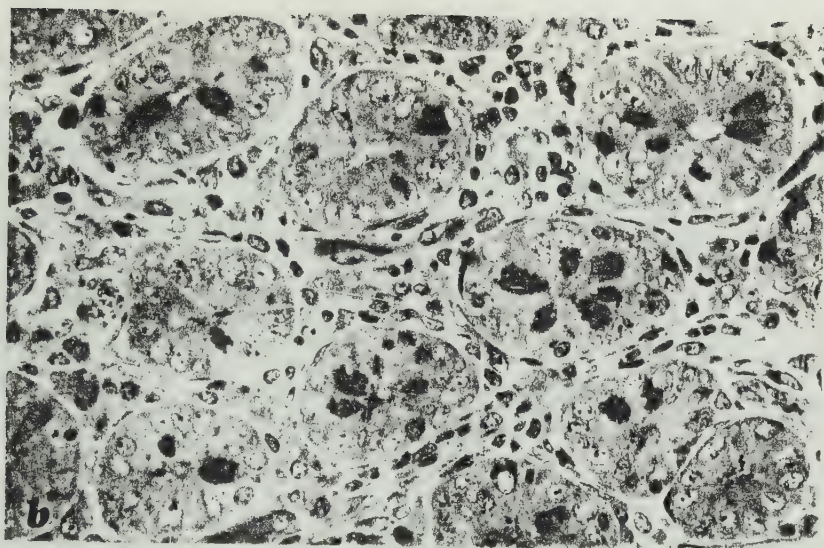


Abb. 1: Semidünnschnitte der Jejunumschleimhaut bei Enteritis regionalis des terminalen Ileum.

- a) Übersichtsbild mit normalem Epithel, Lamina propria und Muscularis mucosae.
x 660.
- b) Krypten im lockeren Bindegewebe der Lamina propria.
x 1700.
- c) Schleimhaut, Krypten und lockeres Bindegewebe der Lamina propria.
x 1100.



1

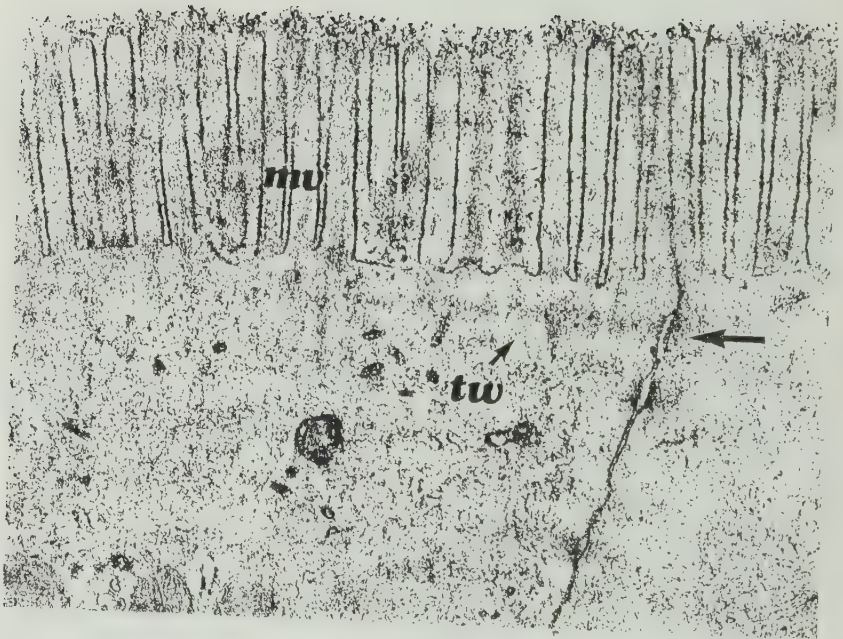


Abb. 2: Oberfläche zweier benachbarter Dünndarmepithelzellen.
Mikrovilli (m) von "fuzzy coat" umhüllt.
Das "terminal web" (tw) strahlt in die apikalen Interzellularhaften ein (↑);
1 = Darmlumen. x 37500.

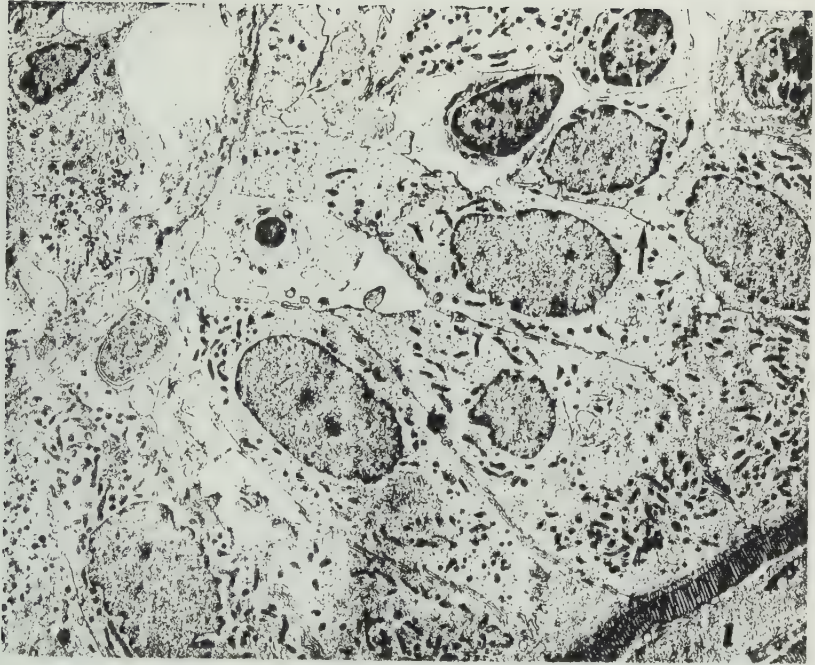


Abb. 3: Segmentäre Verbreiterung der Interzellularspalten
des Dünndarmepithels (↑);
l = Darmlumen;
lp= Lamina propria.
x 4500

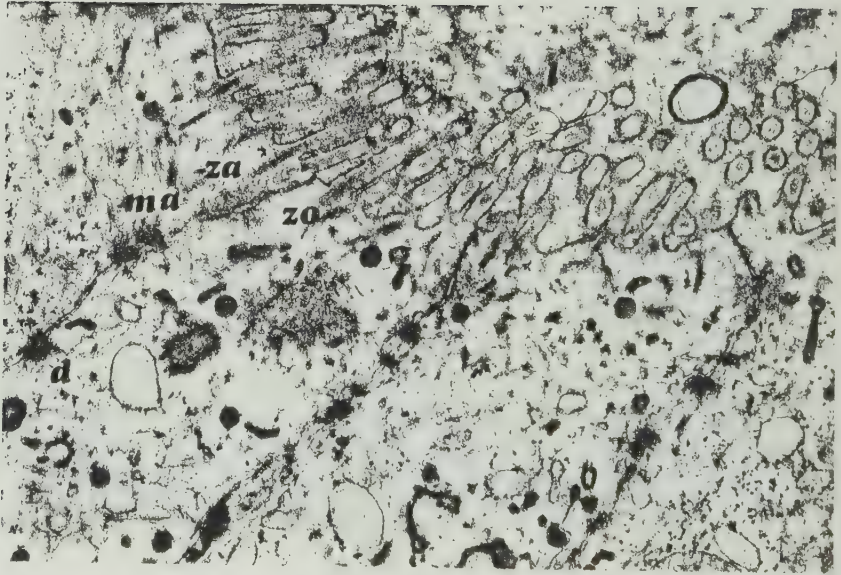


Abb. 4: Intakte Interzellularhaften des Darmepithels;
zo = Zonula occludens;
za = Zonula adherens;
ma = Macula adherens;
l = Darmlumen;
d = Desmosom.
x 25000

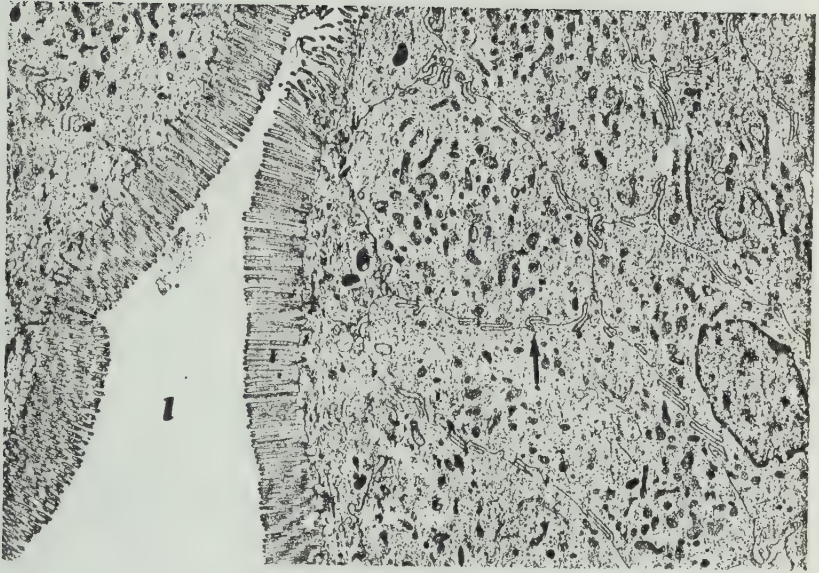


Abb. 5: Intakte Interdigitation der Jejunumepithelzellen (↑);
l = Darmlumen;
n = Nucleus.
x 5700

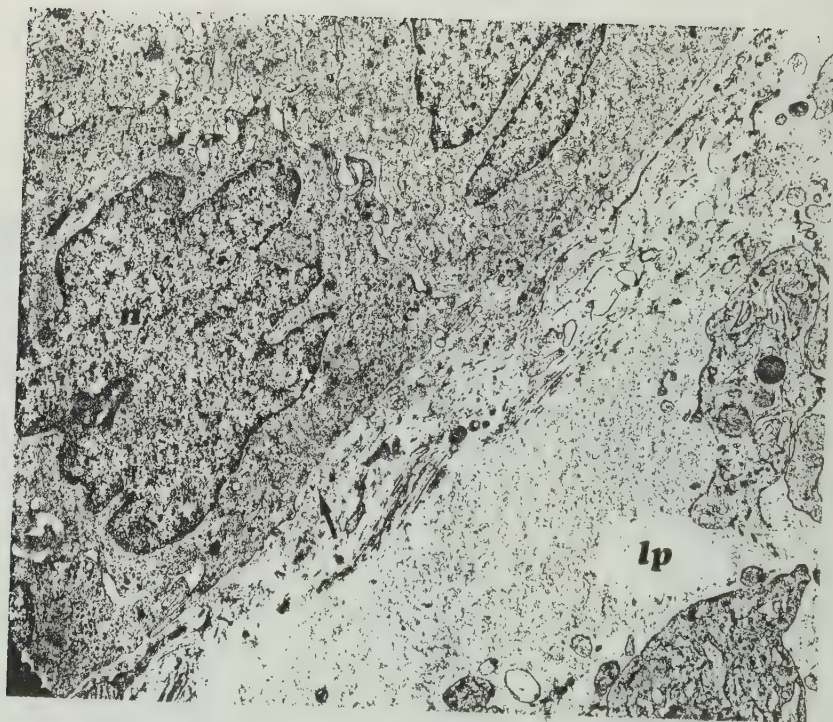


Abb. 6: Unauffällige Basalmembran des Jejunumepithels (†);
lp = Lamina propria;
n = Nucleus.
x 11000



Abb. 7: Intraepithelialer kleiner Lymphozyt (ly);
n = Nucleus;
no = Nucleolus;
lp = Lamina propria.
x 13200

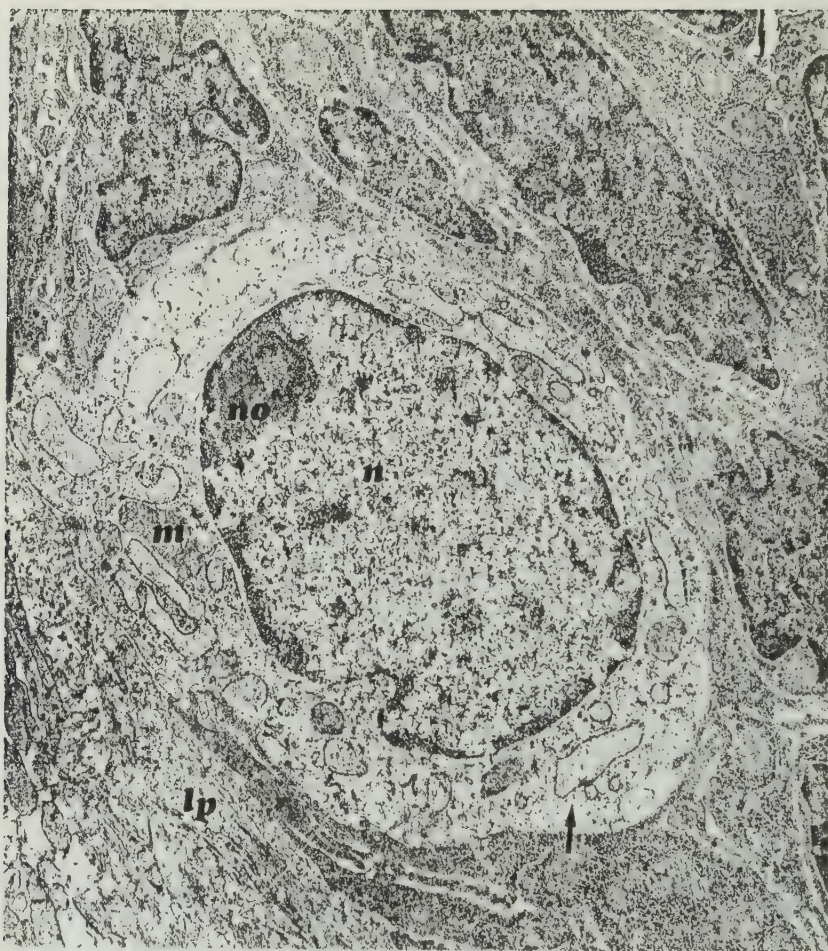


Abb. 8: Transformierter Lymphozyt basal im Jejunumepithel;

n = chromatinarmer Nucleus;

no = Nucleolus;

m = Mitochondrien;

lp = Lamina propria;

(†) = dilatierte Säckchen des endoplasmatischen Retikulums.

x 12900



Abb. 9: Migration eines Lymphozyten aus dem Epithelverband oder umgekehrt;

b = Basalmembran;

p = Pseudopodie;

lp = Lamina propria.

x 16900

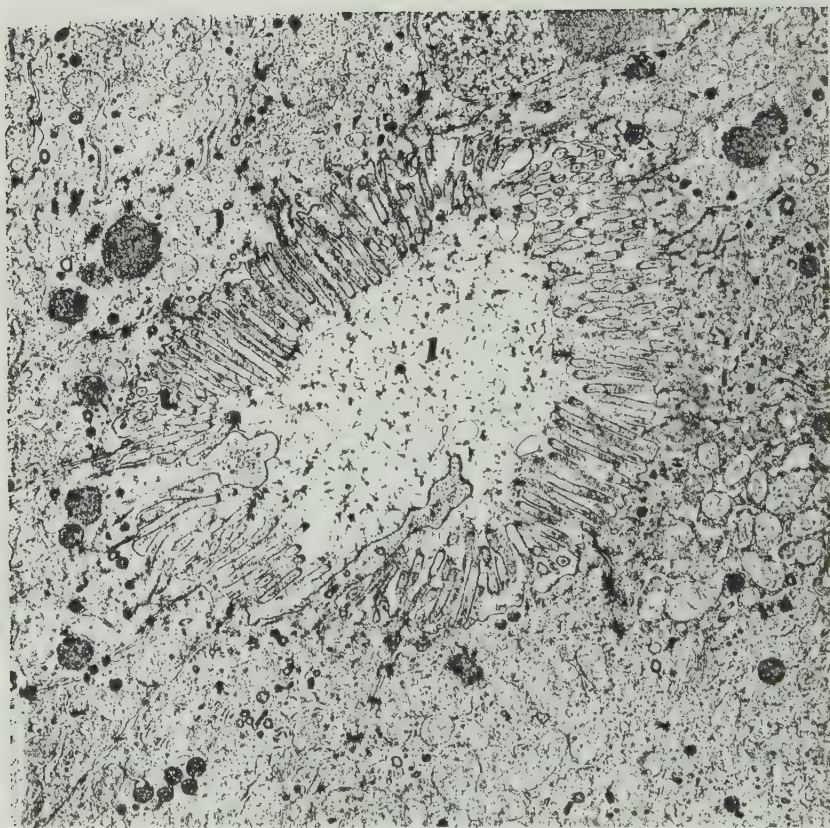


Abb. 10: Apikaler Zytoplasmaanteil mehrerer benachbarter Kryptenzellen mit unregelmäßigem Mikrovillibesatz;
1 = Darmlumen.
x 14000

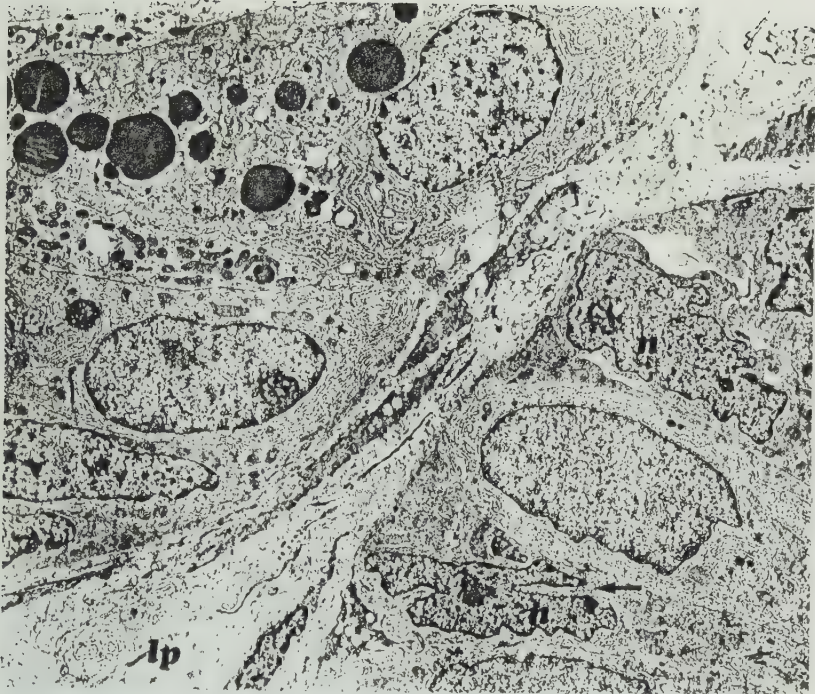


Abb. 11: Fingerförmige Kerneinstülpungen der Krypten-
epithelzellen (↑);

n = Nucleus;

lp = Lamina propria.

x 5200

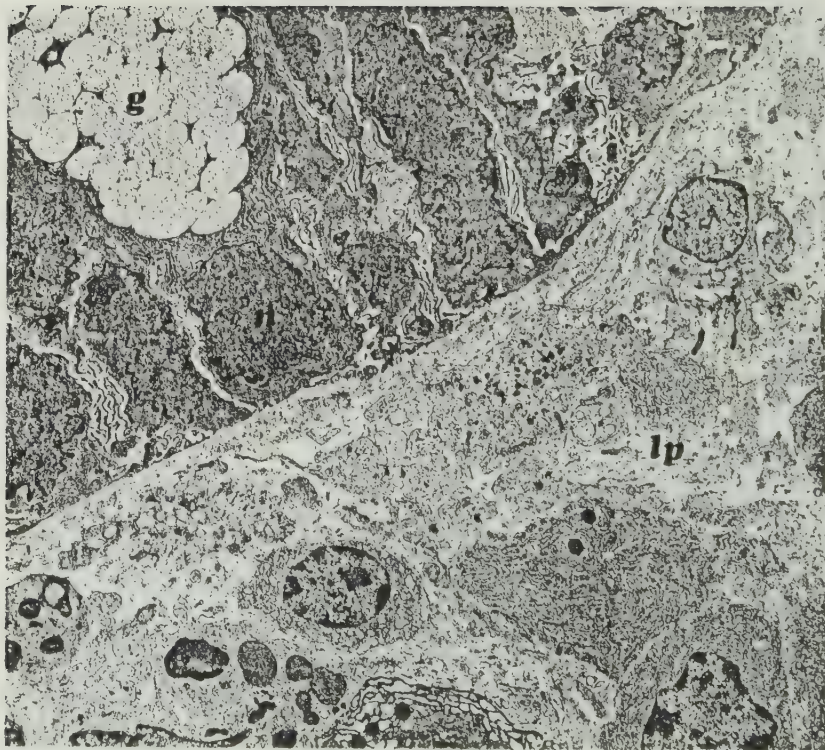


Abb. 12: Epithelverband der Dünndarmschleimhaut;

g = Schleimgranula einer Becherzelle;

n = Nucleus;

lp = Lamina propria.

x 3800

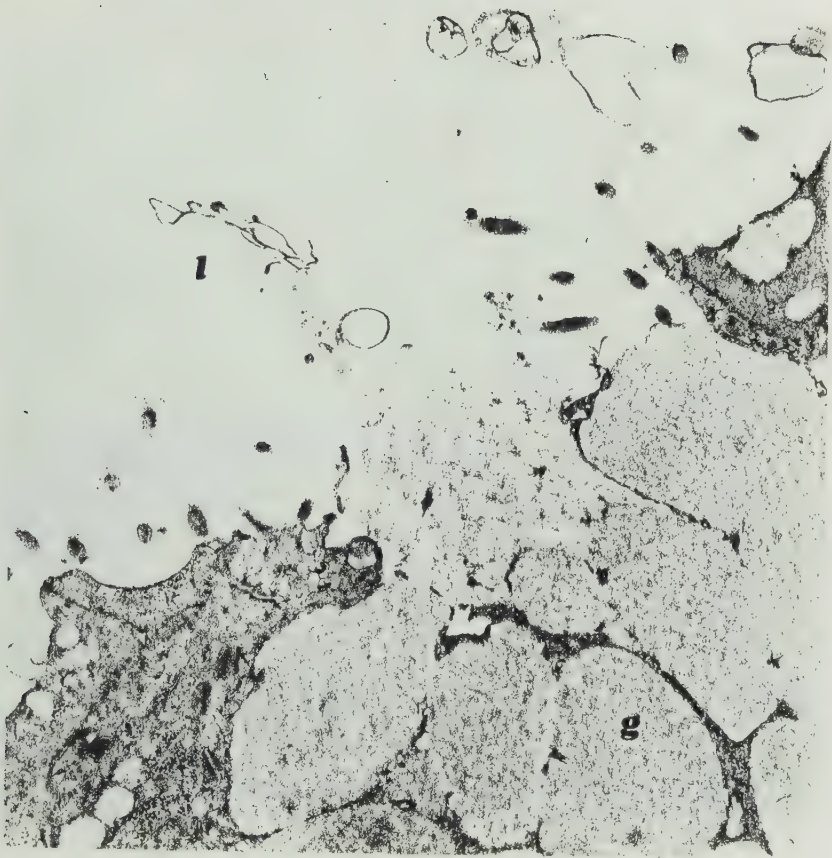


Abb. 13: Schleimsekretion einer Becherzelle ins Darmlumen.
Zerreißen der apikalen Zellmembran;

g = Schleimgranula;

l = Darmlumen.

x 29000



Abb. 14: Paneth'sche Körnerzellen (pk) einer Dünndarm-
krypte;
l = Darmlumen.
x 5700

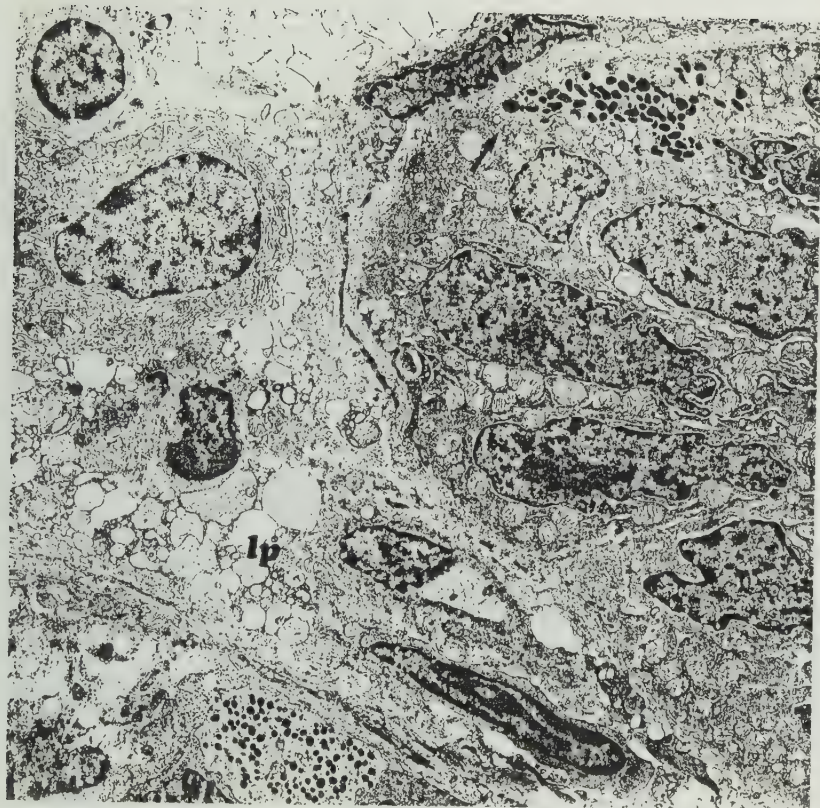


Abb. 15: Endokrine Dünndarmepithelzellen vom Typ I (†);
lp = Lamina propria.
x 5200

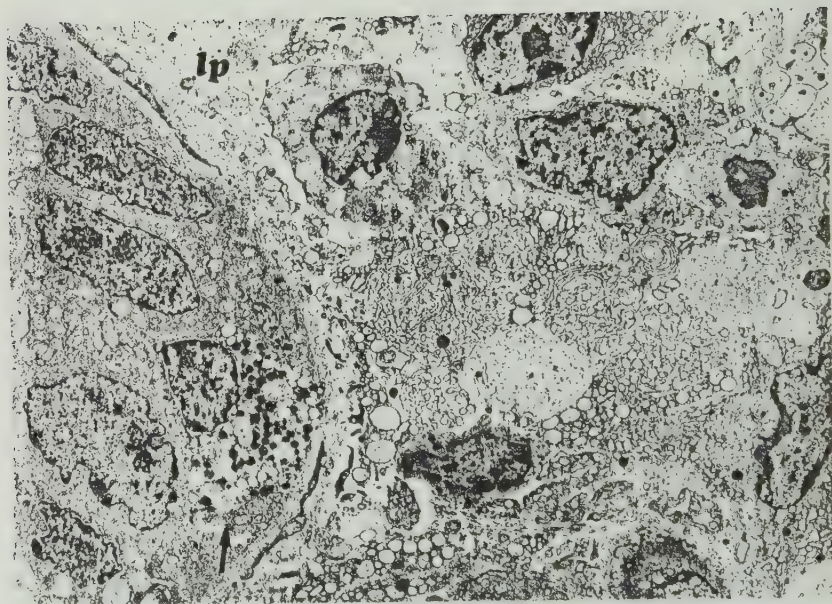


Abb. 16: Endokrine Dünndarmepithelzellen vom Typ II (†);
lp = Lamina propria.
x 4300

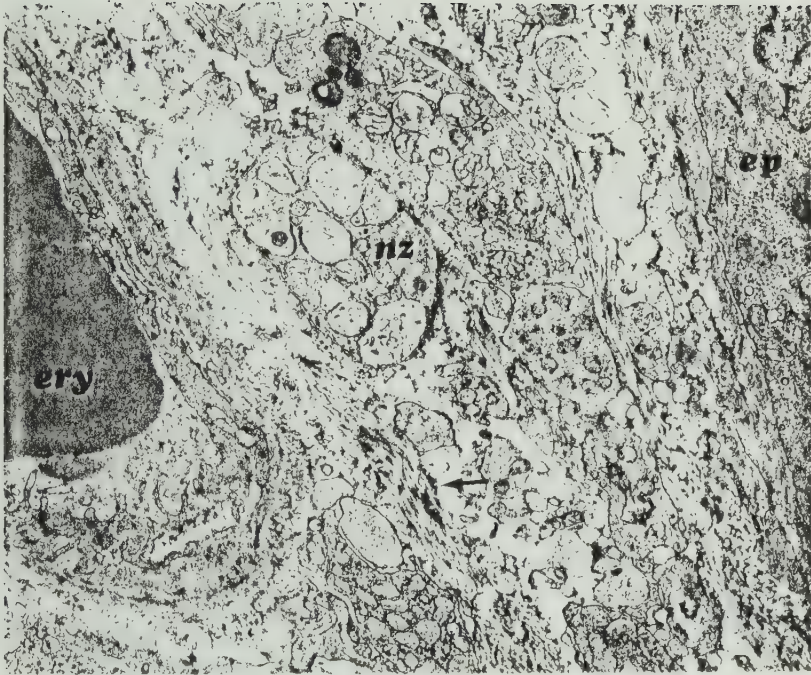


Abb. 17: Lamina propria der Dünndarmschleimhaut;

ery = Erythrozyt in Kapillare;

← = Kollagene Fasern;

nz = marklose Nervenfasern;

ep = Epithel.

x 10800

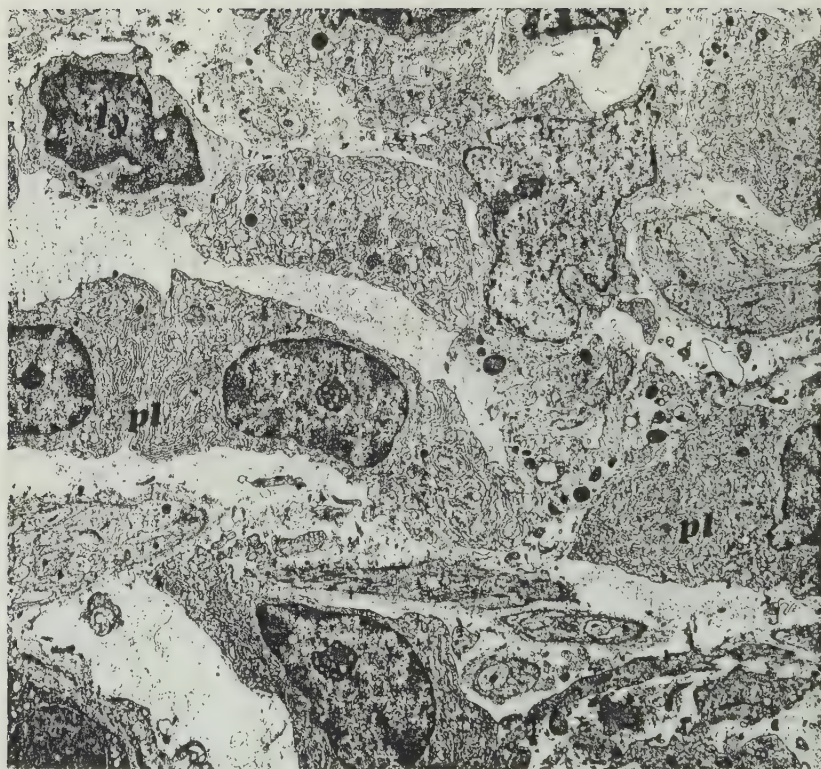


Abb. 18: Immunkompetente Zellen in der Lamina propria;
ly = kleiner Lymphozyt;
pl = Plasmazelle.
x 4900

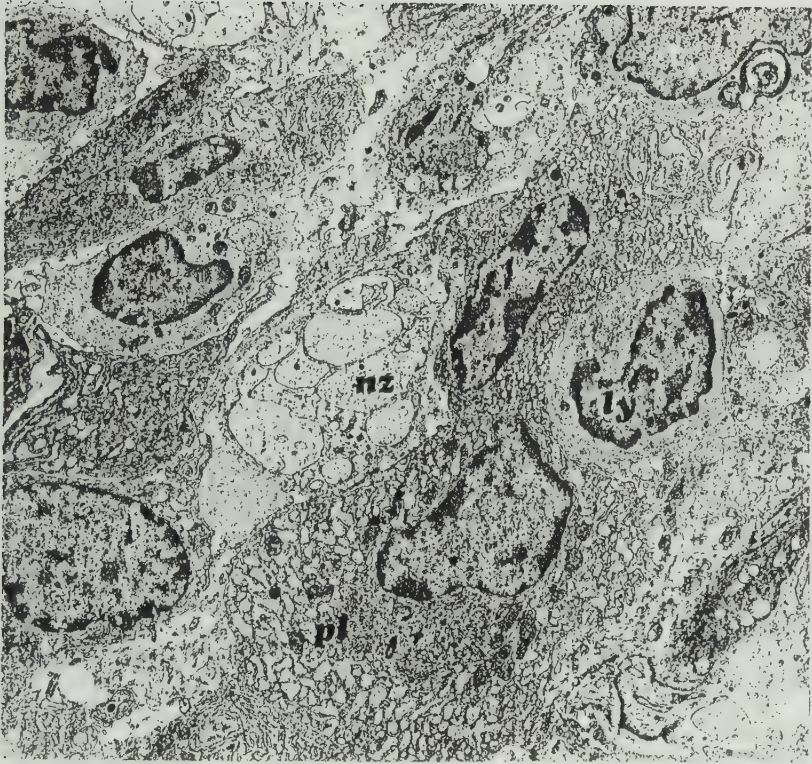


Abb. 19: Immunkompetente Zellen in der Lamina propria;

ly = großer Lymphozyt;

pl = Plasmazelle;

nz = Nervenzelle.

x 5000

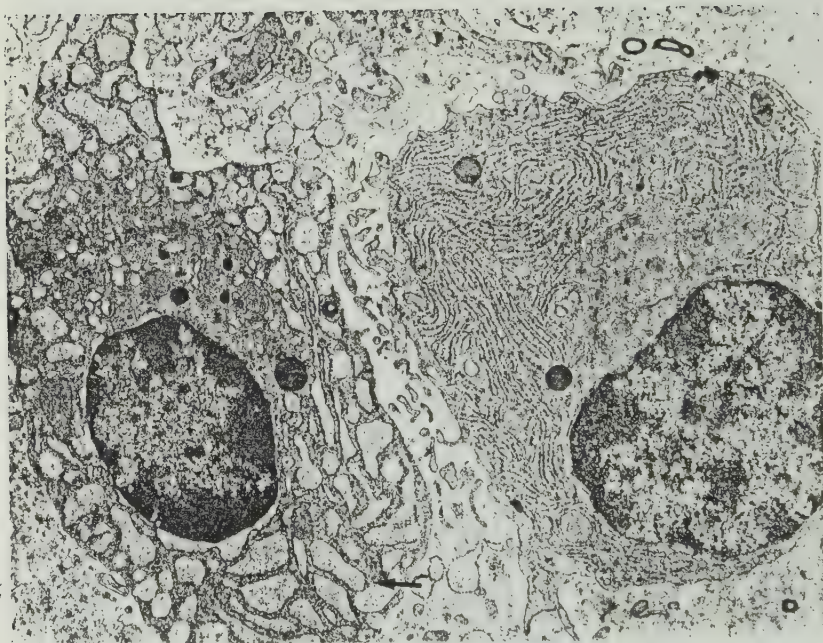


Abb. 20: Aktive und ruhende Plasmazelle.
Beachte die Dilatation der Kanälchen des
endoplasmatischen Retikulums als Zeichen
einer Antikörper-Produktion (↑).
x 10000

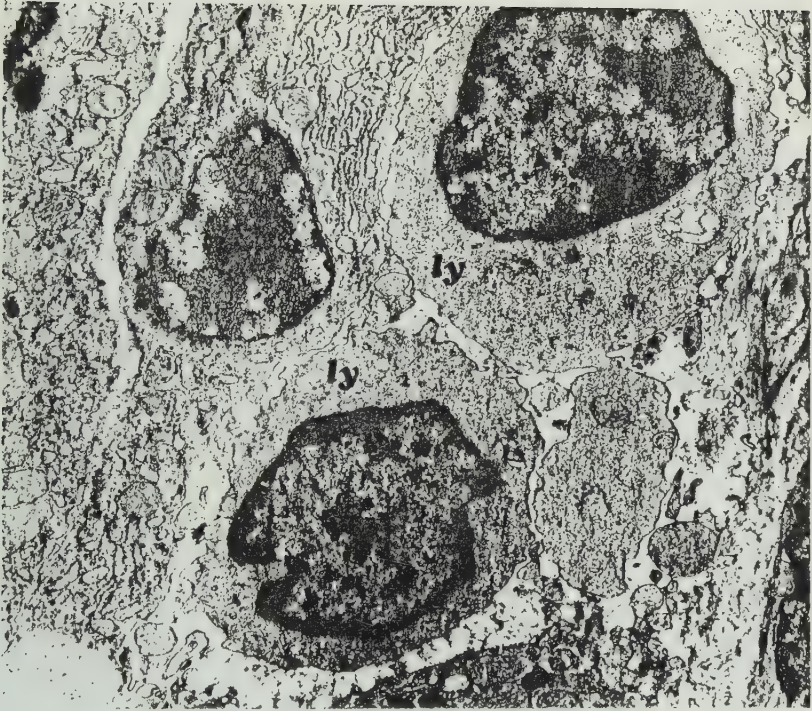


Abb. 21: Zwei kleine Lymphozyten mit spärlichen Zellorganellen.
x 11500

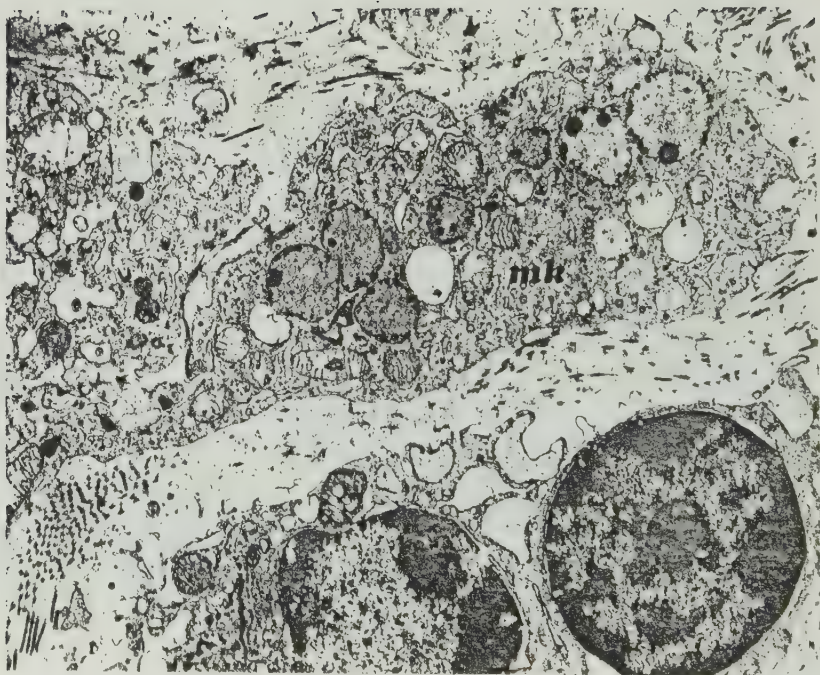


Abb. 22: Großer Makrophagenfortsatz (mk) mit zahlreichen Zellorganellen.
x 11800

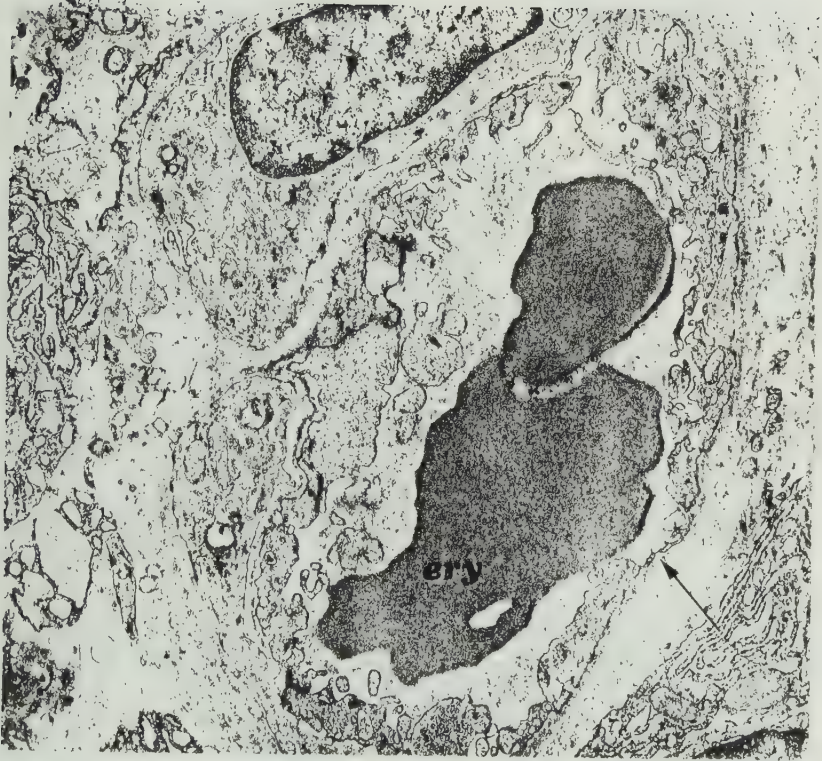


Abb. 23: Intakte Kapillare in der Lamina propria mit
typischem, fenestriertem Kapillarendothel ();
ery = Erythrozyt.
x 12500

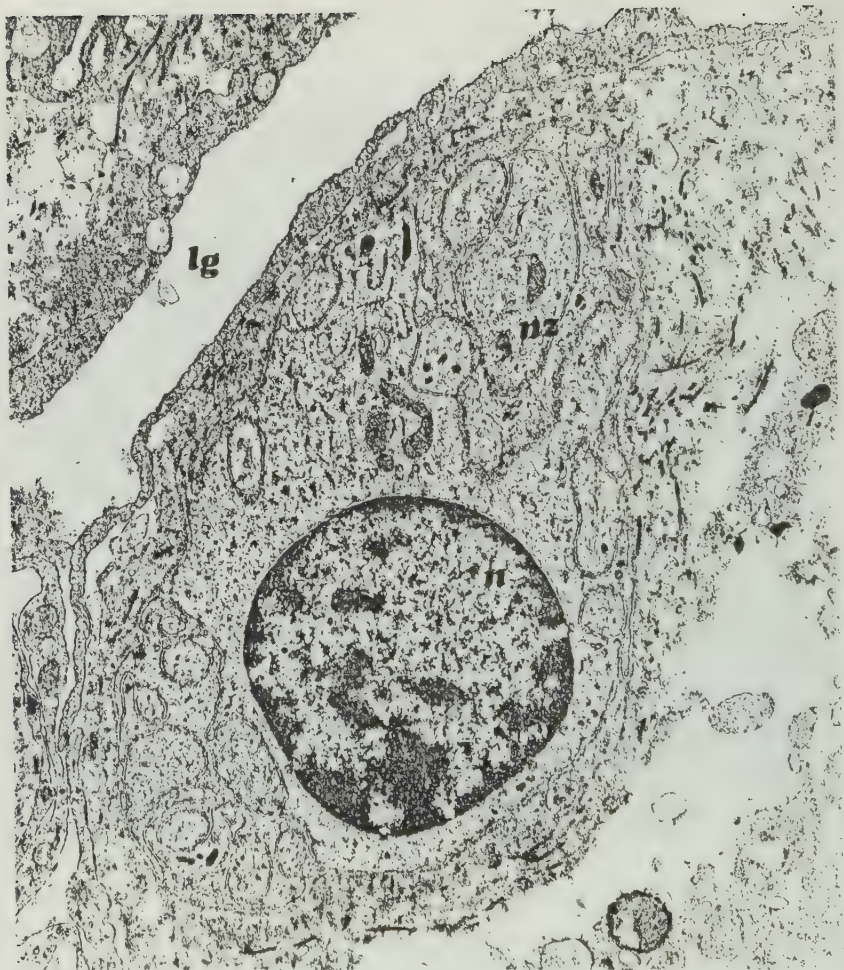


Abb. 24: Intaktes Lymphgefäß (lg) und Nervenfaser (nz)
mit angeschnittenem Nucleus (n) der Schwan'schen
Zelle.
x 15900

6. Z U S A M M E N F A S S U N G

=====

Zwischen 1973 und 1974 wurde an der II. Medizinischen Klinik der Universität Mainz 18 Patienten mit Enteritis regionalis des Dünndarms und/oder Colon Schleimhautgewebe aus dem proximalen Jejunum mittels Saugbiopsie entnommen. Im Biopsiematerial waren Epithel und Lamina propria, manchmal auch noch Muscularis mucosae enthalten.

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung waren die meisten Biopsien ohne Befund, bei keinem der Präparate konnte die Diagnose Enteritis regionalis gestellt werden.

Von den 18 Biopsien wurden 7 auch unter dem Elektronenmikroskop untersucht. Der Zellverband des Epithels zeigte keine Veränderungen. Die Mikrovilli, Zellhaften und anderen Substrukturen des Epithels waren intakt. Die Lamina propria wies keine spezifischen Veränderungen auf, ebenso wie Lymphozyten und Plasmazellen.

Auf Grund der Ergebnisse glauben wir, daß die Dünndarmsaugbiopsie bei Enteritis regionalis zur Verlaufskontrolle oder Bestätigung der Diagnose nicht geeignet ist.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S
=====

1. ALBOT, G., M. PARTURIER-ALBOT, J.-P. CAMILLERI:
La maladie de Crohn colique.
Sem. Hôp. Paris 46, 1545 - 1565 (1970)
2. ALMY, T.P., P. SHERLOCK:
Genetic aspects of ulcerativ colitis and regional enteritis
Gastroenterology 51, 757 - 763 (1966)
3. ALUWIHARE, A.P.R.:
Electron mikroskopy in Crohn's disease.
Gut 12, 509 - 518 (1971)
4. ALUWIHARE, A.P.R., A.G. PARKS:
The fine structure of the colon affected by Crohn's disease.
Proceedings of the IVth World Congress of Gastroenterology.
Abstracts: 393 (Kopenhagen 1970)
5. ANDERSON, F.H., A. BOGOCH:
Biopsies of large bowel in regional enteritis.
Canad.Med.Ass.J. 98, 150 - 153 (1968)
6. ANDREW, W.:
Lymphocyte transformation in epithelium.
J.nat.Cancer Inst. 35, 113 - 137 (1965)
7. ANDREW, W., K.C. COLLINGS:
Lymphocytes within the cells of intestinal epithelium in
Anat. Rec. 96, 445 - 455 (1946)
8. ANTONIUS, J.I., F.E. GUMP, R. LATTES:
A study of certain microscopic feature in regional enteritis
and their possible prognostic significance.
Gastroenterology 38, 889 - 905 (1960)

9. AUER, I., H.A. KÜHN:
Colitis ulcerosa.
Dtsch. Ärztebl. 38, 2702 - 2707 (1974)
10. BENDIXEN, G.:
Cellular hypersensitivity to components of intestinal
mucosa in ulcerativ colitis and Crohn's disease.
Gut 10, 631 - 636 (1969)
11. BENDIXEN, G.:
Specific inhibition of the vitro migration of leucocytes
in ulcerativ colitis and Crohn's disease.
Scand.J.Gastroenterol. 2, 214 - 221 (1967)
12. BLACKBURN, G., G. HADFIELD, A.H. HUNT:
Regional enteritis.
St.Bart's Hosp. Rep. 72, 181 - 195 (1939)
13. BROWN, P.:
Clinical progress in Crohn's disease.
Med.J.Aust. 1, 269 - 276 (1974)
14. BROWN, S.M. et al.:
Short-term lymphocyte cultures in regional enteritis.
Lancet 1, 1112 (1970)
15. BRUNSER, O., H.J. LUFT:
Fine structure of the apex of absorptive cells from rat
small intestine.
J.Ultrastruct. Res. 31, 291 - 311 (1970)
16. CLAWSON, C.C., M.D. COOPER, R.A. GOOD:
Lymphocyte fine structure in the Bursa Fabricii, the
thymus and the germinal centers.
Lab. Invest. 16, 407 - 421 (1967)

17. CROHN, B.B., L. GINZBURG, G.D. OPPENHEIMER:
Regional enteritis.
J. Amer. Med. Ass. 99, 1323 - 1329 (1932)
18. CROHN, B.B., H. YARNIS:
Regional ileitis - Second revised edition.
Grune & Stratton, New York (1958)
19. CROHN's Disease.
Hrsg. v. Richard C.M. JONES Clinics in Gastroenterology
Vol. 1, 2
W.B. Saunders Company Ltd., London (1972)
20. CRUCIOLI, V.:
Rectal biopsy in Crohn's disease.
Rendic. Gastroenterol. 4, 73 - 80 (1972)
21. DOBBINS, W.O.:
Electron microscopic study of the intestinal mucosa in
intestinal lymphangiectasia.
Gastroenterology 51, 1004 - 1017 (1966)
22. DONNELLAN, W.L.:
Early histological changes in ulcerativ colitis.
Gastroenterology 50, 519 - 539 (1966)
23. DYER, N.H., A.G. STANSFELD, H.M. DAWSON:
The value of rectal biopsy in the diagnosis of
Crohn's disease.
Scand. J. Gastroenterol. 5, 491 - 496 (1970)
24. DYKES, P.W.:
Delayed hypersensitivity in Crohn's disease.
Proc. roy. Soc. Med. 63, 906 - 908 (1970)

25. FICHTELIUS, K.E.:
Occurrence of lymphocytes within the gut epithelium of normal and neonatally thymectomised mice.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 128, 185 - 188 (1968)
26. FICHTELIUS, K.E.:
The gut epithelium - a first level lymphoid organ?
Exp. Cell Res. 49, 104 (1968)
27. FISCHER, A.W., R. LÖRMANN:
Über eine tumorbildende, ulceröse, stenosierende und perforierende Entzündung des unteren Ileum.
Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 177, 638 - 650 (1933)
28. FLEISCHER, K., H. KASPER, W. ROMAN:
Endoscopic and biopsy studies of the oesophagus in ulcerativ colitis.
Acta Hepato-Gastroenterol. 21, 76 - 79 (1974)
29. FLETCHER, J., J.M. HINTON:
Tuberculin sensitivity in Crohn's disease.
Lancet 2, 753 - 754 (1967)
30. FORSSMANN, W.G., R. ORCI, A.E. RENOLD:
The endocrine cells in the epithelium of the gastro-intestinal mucosa of the rat.
J. Cell Biol. 40, 692 - 715 (1969)
31. Gastrointestinal Pathology.
Hrsg. v. Basil. C. MORSON, I.M.P. DAWSON
Blackwell Scientific Publications, Oxford (1972)
32. GONZALEZ-LICEA, A., J.H. YARDLEY:
A comparative ultrastructural study of the mucosa in idiopathic ulcerativ colitis, shigellosis and other human colonic diseases.
Johns Hopk. Hosp. Bull. 118, 444 - 459 (1966)

33. GRAY, B.K., H.E. LOCKHART-MUMMERY, B.C. MORSON:
Crohn's disease of the anal region.
Gut 6, 515 - 524 (1965)
34. v. HABERER, H.:
Unspezifische Entzündung des Ileocoecum.
Münch.med.Wschr. 13, 479 - 483 (1934)
35. HADFIELD, G.:
The primary histological lesions of regional enteritis.
Lancet 2, 773 - 775 (1939)
36. HALL, J.G., M.E. SMITH:
Homing of lymph-home immunoblasts to the gut.
Nature 226, 262 - 267 (1970)
37. HAMMER, B., P. ASHHURST, J. NAISH:
Diseases associated with ulcerative colitis and Crohn's disease.
Gut 9, 17 - 21 (1968)
38. HARRER, W.V., F. GOLDSTEIN, W. WIRTS:
Granulomas in suction biopsies of the distal duodenum.
Gastroenterology 59, 862 - 866 (1970)
39. HEBEL, R., H.G. LIEBICH:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen an kleinen Lymphozyten aus dem Ductus thoracicus der Ratte.
Z.Zellforsch. 93, 232 - 241 (1969)
40. HERMOS, J.A., H.L. COOPER, P. KRAMER:
Histological diagnosis by peroral biopsy of Crohn's disease of the proximal intestine.
Gastroenterology 59, 868 - 873 (1970)

41. HÜCKER, H., C. MILEWSKI:
Die Bedeutung der Dünndarmsaugbiopsie bei Enteritis regionalis Crohn des terminalen Ileums und des Colon. Eine licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung. in Vorbereitung
42. HÜCKER, H., C. MILEWSKI:
Unveröffentlichte Ergebnisse
43. ITO, S.:
The enteric surface coat on cat intestinal microvilli. J. Cell Biol. 27, 475 - 491 (1965)
44. JONES-WILLIAMS, W.:
Histology of Crohn's syndrom. Gut 5, 510 - 516 (1964)
45. KALIMA, T.V., Y. COLLAN:
Intestinal villus in experimental lymphatic obstruction. (Correlation of light- and elektronmicroscopic findings with clinical diseases). Scand.J.Gastroenterol. 5, 497 - 509 (1970)
46. KANE, S.P.:
Experimental pathology of Crohn's disease. Clinics in Gastroenterology vol: 1,2. Hrsg. v. Richard C.M. Jones, W.B. Saunders Company Ltd., London (1972)
47. KARNOVSKY, M.J.:
A formaldehyde-glutaraldehyde fixativ of high osmolarity for use in electron microscopy. J. Cell Biol. 27, 49 (1965)
48. KASPER, H., H.A. KÜHN:
The small-intestinal function in ulcerativ colitis. Amer.J.Proctol. 21, 253 - 257 (1970)

49. KOLDOVSKY, O.:
Development and function of the small intestine in
mammals and man.
Basel und New York (1969)
50. KUSAKCIOGLU, O., R.A. NORTON:
Granulomatous duodenitis, clubbed digits and psoriasis:
report of a case.
Lahey Clin. Bull. 16, 191 - 193 (1967)
51. KYLE, I.:
Fistula formation in regional enteritis.
Abstracts of VIIIth International Congress of Gastroenterology,
Prag (1968)
52. LAW, D.H.:
Regional enteritis.
Gastroenterology 56, 1086 - 1110 (1969)
53. LAW, S.W., N.B. SEARLE, H.C. BARTON:
Regional enteritis of the duodenum.
Arch.Surg. (Chicago) 89, 562 - 569 (1964)
54. LENNART-JONES, J.E., B.C. MORSON:
Changing concepts in Crohn's disease.
Disease-a-Month, Chicago: Yearbook Medical Publishers (1969)
55. LENNART-JONES, J.E., G.A. STALDER:
Prognosis after resection of chronic ileitis.
Gut 8, 332 - 336 (1967)
56. LINDNER, A.E., R.H. MARSHAK, B.S. WOLF:
Granulomatous colitis: A clinical study.
New Engl.J.Med. 269, 379 - 385 (1963)

57. LOCKHART-MUMMERY, H.E., B.C. MORSON:
Crohn's disease of the large intestine.
Gut 5, 493 - 509 (1964)
58. LOCKHART-MUMMERY, H.E., B.C. MORSON:
Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerativ colitis.
Gut 1, 87 - 98 (1960)
59. LUFT, I.H.:
Improvmnts in epoxy resin embedding methods.
J.biophys.biochem.Cytol. 9, 409 - 414 (1961)
60. MCGOVERN, V.J., S.J.M. GOULSTONE:
The Crohn's disease of the colon.
Gut 9, 164 - 176 (1968)
61. McLAURIN, B.P., W.T. COOKE, N.R. LING:
Impaired lymphocyte reactivity against tumor cells in patients with coeliac disease.
Gut 12, 794 - 800 (1971)
62. MEADER, R.D., D.F. LANDERS:
Electron and light microscopic observations on relationships between lymphocytes and the intestinal epithelium.
Amer.J.Anat. 121, 763 - 773 (1967)
63. MITCHELL, D.N.:
The Kveim-test in Crohn's disease.
Proc.roy.Soc.Med. 64, 164 - 166 (1971)
64. MITCHELL, D.N.:
Agent transmissible from Crohn's disease tissue.
Lancet 25, 168 - 171 (1970)

65. MITCHELL, D.N., R.J.W. REES:
A transmissible agent from sarcoid tissue.
Lancet 2, 81 - 84 (1969)
66. MONK, M., A.T. MENDELOFF, C.T. SIEGEL:
An epidemiological study of ulcerativ colitis and regional enteritis among adults in Baltimore.
II. Social and demographic factors.
Gastroenterology 56, 847 - 857 (1969)
67. MORSON, B.C.:
Pathology of Crohn's disease.
Clinics in Gastroenterology vol: 1,2. Hrsg. v. Richard C.M. Jones. W.B. Saunders Company Ltd., London (1972)
68. MORSON, B.C.:
Regional enteritis (Crohn's disease).
Skandia International Symposia, 15 - 33 (1970)
69. NELSON, S.W.:
Some interesting and unusual manifestations of Crohn's disease (regional enteritis) of the Stomach, duodenum and small intestine.
Gastroenterology 107, 86 - 101 (1969)
70. PARKER, I.W., H. WAKASA, R.J. LUKES:
The morphologic and cytochemical demonstration of lysosomes in lymphocytes incubated with phytohemagglutinin by electron microscopy.
Lab.Invest. 14, 1736 - 1743 (1965)
71. PERLMANN, P.:
Welche Rolle spielt Autoaggression bei Colitis ulcerosa und Morbus CROHN.
Selecta 16, 1541 - 1544 (1974)
72. PERSSON, S., D. DANIELSSON, S. WALLENSTEIN:
Bakteriologiska, serologiska och immunologiska undersökningar av regional enterit.
Nord.Med. 84, 930 (1970)

73. PINEDO, G., D.W. WATSON:
Lymphocyte stimulation by colonic and fecal antigens in patients with ulcerativ colitis and Crohn's disease.
Gastroenterology 60, 706 (1971)
74. PRYSE-DAVIES, J.:
Gastro-duodenal Crohn's disease.
J.clin.Path. 17, 90 - 94 (1964)
75. RAPPAPORT, H., F.H. BURGOYNE, H.F. SMETANA:
The pathology of regional enteritis.
Milit. Surg. 109, 463 - 502 (1951)
76. REYNOLDS, E.S.:
The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy.
J.Cell Biol. 17, 208 - 212 (1963)
77. RUBIN, C.E., W.O. DOBBINS:
Peroral biopsy of the small intestine.
Gastroenterology 49, 676 - 697 (1965)
78. SAEED, W., S. KIM, B.H. BURCH:
Development of carcinoma in regional enteritis.
Arch.Surg. 108, 376 - 379 (1974)
79. SALEM, S.N., S.C. TRUELOVE, W.C.D. RICHARDS:
Small intestinal and gastric changes in ulcerative colitis: a biopsy study.
Brit.med.J. 1, 394 - 408 (1964)
80. SCHNEIERSSON, S.S. et al.:
Studies on the viral aetiology of regional enteritis and ulcerative colitis: a negativ report.
Amer.J.Dig.Dis. 7, 839 - 843 (1962)

81. SHERLOCK, P., B.M. BELL, H. STEINBERG:
Familial occurrence of regional enteritis and ulcerative colitis.
Gastroenterology 45, 413 - 420 (1964)

82. SHINER, M., D.M. DRURY:
Jejunal biopsy abnormality in Crohn's disease.
Amer.J.dig.Dis. 7, 744 - 759 (1962)

83. SHORTER, R.G. et al.:
Effects of preliminary incubation of lymphocytes with serum on their cytotoxicity for epithelial cells.
Gastroenterology 58, 843 - 850 (1970)

84. SIEMERS, P.T., W.O. DOBBINS:
The Meißner plexus in Crohn's disease of colon.
Surgery 138, 39 - 42 (1974)

85. SILTZBACH, L.E., L.O. VIEIRA, M. TOPILSKY:
Is there Kveim responsiveness in Crohn's disease.
Lancet 18, 634 - 636 (1971)

86. SPURR, A.R.:
A low viscosity epoxy resin embedding medium for electron microscopy.
J.Ultrastuc.Res. 26, 31 - 43 (1969)

87. Symposium on Crohn's disease (March 1970)
Proc.roy.Soc.Med. 64, 157 - 180 (1971)

88. TAKEUCHI, A., H. SPRINZ, E.H. LABREC:
Experimental bacillary dysentery.
Amer.J.Path. 47, 1011 - 1044 (1965)

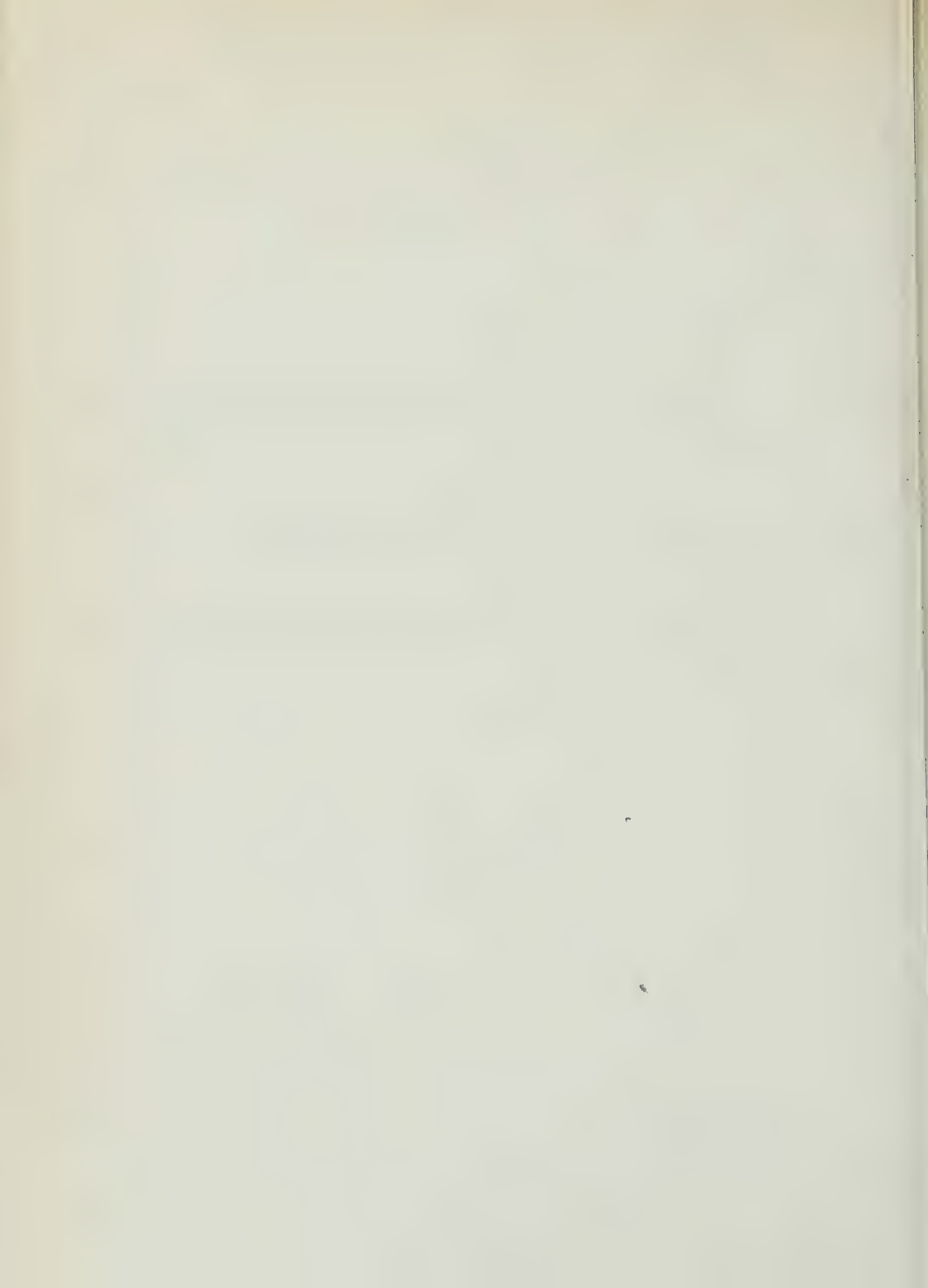
89. TANDON, H.D., A. PRAKASH:
Pathology of intestinal tuberculosis and its distinction from Crohn's disease.
Gut 13, 260 - 269 (1972)



Mein aufrichtiger Dank gilt Professor Dr.med. Fassbender für die Überlassung des Themas und großzügige Unterstützung seines Institutes.

Dr.med. Hücker bin ich ganz besonders für seine unermüdliche Beratung und stetige Hilfe dankbar.

Frau U. Schwartz und Frau I. Warlo sowie Frau E. Doczkal gilt mein Dank für die ausgezeichnete Mitarbeit am Bildteil dieser Arbeit.



LEBENS LAUF

=====

Ich wurde am 26.6.1950 als Sohn des damaligen Assessor Dr.jur. Rudolf Milewski und dessen Ehefrau Elfriede Milewski geb. Haseloff in Köln geboren.

1955 übersiedelte meine Familie nach Bonn. 1956 wurde ich dort eingeschult, wechselte 1960 ins Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium und legte dort am 10.6.1969 das Abitur ab. Am 1.10.1969 trat ich in die Bundeswehr ein. Ich wurde zum Sanitäter ausgebildet, bestand die Offiziersprüfung und wurde nach Erhalt eines Studienplatzes am 10.11. 1970 zum Studium der Medizin an der Universität Mainz beurlaubt. Ich erhielt ein Stipendium der Bundeswehr bis zum Abschluß des Studiums. Am 5.10.1971 bestand ich in Mainz das Vorphysikum und am 23.3.1973 das Physikum.

